ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 100

UTILISATION DE L' ACETATE DE MAGESTROL CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Mademoiselle Jacqueline, Françoise, Christine MACHELARD
Né, le 25 Juin 1957 à TOULOUSE (Haute Garonne)

MEMBRES DU JURY

Président	Monsieur MONROZIES Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseur	Monsieur TAINTURIER Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Assesseur	Monsieur FRANC Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

COREP ASSISTANCE
21, rue Viguerie
31300 TOULOUSE
Tél. (61) 42.01.19

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 100

UTILISATION DE L' ACETATE DE MAGESTROL CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Mademoiselle Jacqueline, Françoise, Christine MACHELARD
Né, le 25 Juin 1957 à TOULOUSE (Haute Garonne)

MEMBRES DU JURY

Président	Monsieur MONROZIES Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseur	Monsieur TAINTURIER Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Assesseur	Monsieur FRANC Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

COREP ASSISTANCE
21, rue Viguerie
31300 TOULOUSE
Tél. (61) 42.01.19

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	M. LAUTIE
Directeur honoraire	MM. FLORIO
Professeurs honoraires	MM. BRIZARD BERTHELON SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire	M. GODFRAIN
Professeur sans chaire	Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire	M. RICO
Professeur sans chaire	M. BRAUN
Maître Assistant	M. BENARD

Physique Biologique et Médicale
Chimie Biologique et Médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire	M. PAVAUX
Maître Assistant	M. LIGNEREUX
Maître Assistant	M. SAUTET

Anatomie Descriptive - Extérieur - Anatomie Appliquée - Tératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire	M. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire	M. FARGEAS
Maître Assistant Agrégé	M. TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie et Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire	M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans Chaire	M. CABANIE
Maître Assistant Agrégé	M. MAGNOL

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire	M. LABIE
Maître de Conférences	M. EECKHOUTTE
Maître Assistant Agrégé	Mme BENARD

Hygiène - Inspection - Contrôle et Technologie
des denrées alimentaires d'origine animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire	M. DORCHIES
Maître de Conférences	M. FRANC
Maître Assistant	M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe - Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire	M. LESCURE
Maître de Conférences	M. GUELFI
Maître-Assistant	REGNIER

Sémiologie et pathologie médicale des équidés et carnivores
Législation vétérinaire et Déontologie clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire	M. TOURNUT
Maître de Conférences	M. BEZILLE
Maître Assistant	M. JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour
Clinique - Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire	M. CAZIEUX
Maître Assistant Agrégé	M. GENEVOIS
Maître Assistant	M. AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale - Technique Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire	M. FERNEY
Professeur sans chaire	M. ROYAL
Maître Assistant Agrégé	M. TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique - Pathologie de la Reproduction
Obstétrique - Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire	M. CHANTAL
Maître de Conférences	M. GANIERE
Maître Assistant	PICAVET

Maladies contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire	M. LAUTIE
Maître Assistant	M. PELLERIN

Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire	M. QUEINNEC
Professeur sans chaire	DARRE
Maître Assistant	Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale - Zootechnie - Elevage
Economie Générale et des productions animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire	M. FALIU
Professeur sans chaire	M. GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie- Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs : ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A Jean-Louis,

A mes parents.

Nous remercions :

Monsieur le Professeur MONROZIES
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

Nous remercions notre jury de thèse :

Monsieur le Professeur TAINTURIER
de l'Ecole Nationale de Toulouse,

qui nous a inspiré ce travail et nous a conseillé
tout au long de son élaboration.

Profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur FRANC
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

qui nous a prodigué ses critiques constructives
et ses conseils judicieux.

Vifs remerciements.

UTILISATION DE

L'ACETATE DE MEGESTROL

CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

*

P L A N
-o-o-o-

INTRODUCTION 5

PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LABORATOIRE SUR L'ACETATE DE MEGESTROL 7

1 - Propriétés physico-chimiques, formule 7
2 - Tests d'activité chez les animaux de laboratoire 8
3 - Etude métabolique de BDH 1298 chez la chienne. 12
4 - Etude de toxicité chez la chienne 13
4.1.- Toxicité à court terme 13
4.2.- Toxicité chronique 13

DEUXIEME PARTIE : UTILISATION DE L'ACETATE DE MEGESTROL EN MEDECINE VETERINAIRE 15

A - Reproduction 15

1 - Rappel de reproduction de la chienne et de la chatte 15
1.1.- Endrocrinologie 15
a/ L'axe hypothalamo-hypophysaire 15
b/ Fonctionnement de l'ovaire 19
c/ Le cycle oestral 22
1.2.- La stérilisation médicale 31
a/ Mode d'action 31
b/ Principes actifs 31
c/ Conséquences de l'utilisation des stéroïdes anovulatoires 33

2 - Effet de l'acétate de mégestrol chez les carnivores domestiques 39
2.1.- Effet sur le cycle sexuel de la chienne et de la chatte 39
a/ Chez la chienne 39
b/ Chez la chatte 43
c/ Discussion 47
2.2.- Incidence sur l'appareil génital 51
a/ Sur l'utérus 51
b/ Sur la mamelle 53
2.3.- Effets secondaires 55

3 - Le contrôle des chaleurs par l'acétate de Mégestrol 57
3.1.- Chez la chienne 57
a/ Prévention de chaleurs 57
b/ Suppression de chaleurs 59
3.2.- Chez la chatte 64
a/ Prévention de chaleurs 64
b/ Suppression de chaleurs 64

4 - Autres indications chez les carnivores..... 65
4.1.- En gynécologie..... 65
a/ La gestation ou la lactation nerveuse 65
b/ Les tumeurs mammaires oestrogéno-dépendantes 65
c/ La ptose vaginale 65
4.2.- En andrologie 66

B - Dans l'espèce féline : traitement de certaines dermatoses et de la gingivite chronique..... 71
Introduction..... 71

1 - La dermatite miliaire 71
2 - La dermatite et l'alopécie psychogéniques 81
3 - L'alopécie endocrinienne 85
4 - Le complexe éosinophilique 88
5 - La gingivite chronique 93

CONCLUSION 99

I N T R O D U C T I O N

-o-o-o-o-o-o-

Depuis la découverte de l'activité progestative et anovulatoire de la progestérone naturelle, des chercheurs ont essayé de synthétiser des substances possédant les mêmes propriétés mais plus efficaces, moins toxiques et d'usage plus commode.

C'est dans le laboratoire "British Drug House" que fut créé le Mégestrol, sous le nom de code : BDH 1298. Il est utilisé sous forme de sel : l'acétate de mégestrol. Il est commercialisé en Grande-Bretagne par le laboratoire vétérinaire sous le nom d'Ovarid depuis 1969 ; en Finlande, on l'utilise depuis 1966 ; aux Etats-Unis, il est fabriqué et distribué par Schering-Co sous le nom d'Ovaban ; enfin, depuis peu, le laboratoire Arkovet en assure la commercialisation en France sous les noms de Pilucalm et de Pruritex-chat. Cette substance a tout d'abord été utilisée comme progestatif pour contrôler les chaleurs de la chienne et de la chatte, ainsi que dans certains troubles gynécologiques et andrologiques ; récemment, on a découvert une nouvelle indication chez les chats : l'acétate de mégestrol s'est en effet révélé très efficace dans certaines dermatoses ainsi que lors de gingivite chronique.

Nous rappellerons dans une première partie les données qui ont été recueillies sur cette substance au niveau du laboratoire, nous envisagerons ensuite l'utilisation qui peut en être faite en médecine vétérinaire d'une part dans le domaine de la reproduction chez le chien et le chat, et d'autre part, dans l'espèce féline dans le cadre de certaines affections, en mentionnant au fur et à mesure, les résultats que nous avons obtenus dans notre propre expérimentation.

P R E M I E R E P A R T I E

-o-o-o-o-o-o-

DONNEES DE LABORATOIRE SUR L'ACETATE DE MEGESTROL

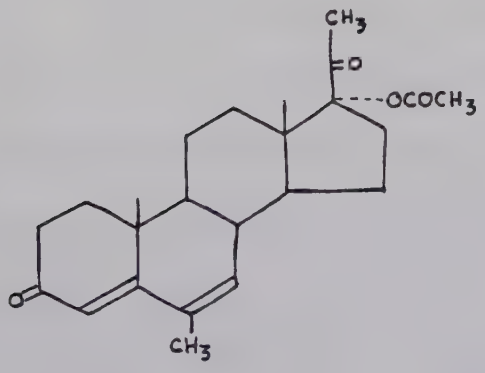
1 - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES - FORMULE.- (25)

L'acétate de mégestrol est un produit sans goût et sans odeur pour l'homme ; c'est un composé blanc cristallisé dont le point de fusion est de 215°C.

Il est insoluble dans l'eau froide ou chaude, mais soluble dans les solvants organiques : le chloroforme, l'alcool (1 partie pour 55), l'acétone (1 pour 11), le benzène (1 pour 4,5) et l'alcool benzylique (1 pour 3).

Il s'agit d'un dérivé de la structure de la progestérone: 17 α - acétoxy-6méthyl pregna 4 = 6 - diène - 3 : 20 - dione.

Son poids moléculaire est de 384,5 et sa formule développée :



2 - TESTS D'ACTIVITE CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE.- (25)

Le laboratoire créateur a fait subir au BDH 1298 une série de tests tout d'abord chez la souris, le rat et le lapin.

2.1.- Toxicité.

* Toxicité aiguë chez la souris : 10 mâles et 10 femelles reçoivent 5 g par kg et sont gardés sous surveillance pendant 7 jours : aucun trouble n'est observé.

* Toxicité chronique chez le rat : l'administration prolongée de 1 ou 20 mg par kg par jour ne provoque aucun effet néfaste en dehors d'une atrophie des surrénales chez la femelle, à haute dose.

2.2.- Propriétés anti-ovulatoires: incidence sur l'ovulation des lapines.

A 0,25 mg par kg,une seule des 20 femelles a ovulé ; à 0,5 mg par kg, aucune.

2.3.- Propriétés progestatives.

Des lapines immatures sensibilisées par des injections d'oestrone, reçoivent le produit à tester : 24 heures après la dernière administration, les animaux sont euthanasiés et leurs utérus examinés. Il en résulte que BDH 1298 a une activité progestative 100 à 200 fois plus forte que la diméthistérone, qu'il est plus actif que l'éthistérone, le noréthynodrel, et l'acétate de médroxyprogestérone per os, et que la progestérone administrée par voie sous-cutanée.

2.4.- Activité anabolique et androgénique.

Le pesée de la prostate et des vésicules séminales de rats mâles traités avec du BDH 1298 révèle une activité nulle.

2.5.- Effet sur le développement sexuel prénatal.

On administre à des rates vierges accouplées à des mâles mâtures, le produit à tester pendant les 20 premiers jours de gestation. Le 21ème jour, on pratique une césarienne et on examine les foetus (anomalies, nombre des foetus, distance anogénitales, développement de la prostate et des vésicules séminales...) BDH 1298 et la progestérone n'ont aucun effet virilisant sur les foetus femelles jusqu'à 15 mg/kg, contrairement à la méthyltestostérone,le noréthynodrel et l'acétate de médroxyprogestérone avec 1,5 mg/kg seulement. BDH 1298 provoque par contre la féminisation du foetus mâle à partir de 1,5 mg/kg.

2.6.- Activité oestrogénique et utérotrophique.

Les tests d'Allen et Doisy (1923) (de cornification vaginale de souris castrées) et de Lauson, Hellen, Golden et Severingham (1939) (mesure de la prise de poids de l'utérus de la rate impubère) se sont révélés négatifs à la dose maximale utilisée de 5 mg/kg.

2.7.- Activité anti-oestrogénique.

Des souris femelles immatures, préalablement préparées par des oestrogènes, reçoivent la substance à tester ; l'indice d'activité antioestrogénique est calculé d'après le degré d'inhibition de la croissance utérine induite par l'oestrone.

BDH 1298 est 2 fois moins actif que la progestérone et 2 fois plus que la méthyltestostérone.

2.8.- Effet sur le cycle oestral.

Les rates soumises au test de toxicité chronique sont en anoestrus au bout de 4 semaines de traitement et pendant 3 à 4 semaines après la fin de celui-ci.

2.9.- Etudes de fertilité.

Des rats qui reçoivent 1 à 20 mg de BDH 1298 par kg et par jour, 5 jours par semaine pendant 3 mois, sont ensuite mis en cage chacun en présence de rats adultes de sexe opposé et dont la fertilité est prouvée.

A 1 mg par kg, tous les mâles se sont accouplés avec succés en moins de 2 semaines ; à 20 mg par kg, 4 à 5 rats s'accouplent dans la quinzaine qui suit ; et un la 5ème semaine.

Tous les femelles s'accouplent avec succès moins de 2 semaines après, mais une rate de chaque groupe reste vide.

2.10.- Effets sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes.

Des rats mâles privés de nourriture et d'eau pendant la nuit, reçoivent le matin suivant de 0 à 32 mg de BDH 1298 par kg de poids vif. On collecte l'urine sur 24 h et on recherche les ions sodium et potassium, ainsi que les chlorures; l'administration de BDH 1298 n'a aucun effet, aux doses préconisées sur les quatre paramètres : volume d'urine en ml/kg/24h et Cl^-, Na^+ et K^+ exprimés en Meq/kg.

2.11.- Activité glucocorticoïde (test de dépôt glycogénique dans le foie chez des rats surrénalectomisés).

Une dose totale de BDH 1298 de 16 à 32 mg par kg donne un stockage moyen de glycogène hépatique de 4 à 9 mg pour 100 g de poids vif ; avec 16 mg par kg d'acétate de cortisone, on obtient 72 mg et , chez les animaux témoins, 3 mg. Donc l'activité glucocorticoïde est très faible.

2.12.- Activité antigonadotrophique.

Des rats mâles et femelles immatures reçoivent per os 1 ou 5 mg par kg de BDH 1298 pendant 15 jours. Le 16ème jour, ces animaux sont sacrifiés et on détermine le poids humide des testicules, vésicules séminales, prostate, ovaires, utérus et pituitaires. La même expérimentation est menée chez des adultes.

Chez les animaux immatures, on note une légère inhibition de croissance des différents organes, mais un test T de Student ne montre une différence significative que pour la prostate (à 1 mg/kg) et les ovaires (à 5 mg/kg). Chez les adultes, il n'y a de différence significative que pour les vésicules séminales (à 5 mg/kg) et l'utérus (1 à 5 mg/kg). Le poids des pituitaires ne s'est trouvé réduit que chez les rats immatures.

2.13.- Propriétés anti-inflammatoires.

Deux pellets à 5% de turpentine-agar sont implantés par voie sous-cutanée à de jeunes rates à qui l'on administre ensuite soit BDH 1298, soit de l'acétate de prédnisolone. Après le sacrifice des animaux, on détermine le poids du granulome provoqué par les implants. Avec une dose totale de 125 et 250 mg/kg en 5 jours, BDH 1298 ne provoque aucune réduction du poids, alors que 125 mg/kg d'acétate de prednisolone le diminue de 35%.

2.14.- Maintien de gestation.

Des rates , au 8ème jour de gestation, sont ovariectomisées ; on leur administre alors soit BDH 1298, associé ou non à l'éthinyl-oestradiol, soit de l'acétate de médroxyprogestérone ou de la progestérone qui servent de référence , jusqu'au 21ème jour. Le 22ème jour, les animaux sont sacrifiés et on détermine l'incidence sur la gestation et le nombre de foetus vivants.

BDH 1298 mg/kg/j/	Ethinyl-oestradiol µg/kg/j	Maintien de gestation
10	-	70%
10	4	100%
20	-	70%
20	5	90%

Dans chaque combinaison, le nombre moyen de foetus vivants est inférieur aux témoins.

2.15.- Discussion.

BDH 1298 apparaît comme le stéroïde synthétique antiovulatoire le plus puissant chez la lapine ; il agit vraisemblablement par inhibition de la production et de la libération des gonadotrophines pituitaires et non par action directe sur le tissu ovarien car, bien que doué de propriétés antigonadotropes, il manque totalement d'activité oestrogénique. De même, il n'a aucune activité androgénique et, en particulier, aucun effet virilisant sur les foetus femelles. La féminisation semble être un processus réversible, qui régresse pendant la maturation : les mâles traités pendant leur vie foetale, s'accouplèrent sans difficulté et eurent des portées normales. Cet effet féminisant peut être expliqué comme un résultat indirect des propriétés antigonadotrophiques : en l'absence de stimulation des testicules foetaux, le développement masculin est inhibé. L'administration prolongée à des rats ne provoque aucun effet néfaste apparent et ne perturbe la fertilité ultérieure dans aucun des sexes. Enfin, BDH 1298 n'a aucune propriété systémique anti-inflammatoire, glucocorticoïde ou oestrogénique, ni aucun effet sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes.

Tous ces tests se montrent donc particulièrement favorables au BDH 1298 ; mais il ne faut pas oublier qu'il est très délicat d'extrapoler des résultats d'une espèce à l'autre ; il est donc difficile, avant l'essai clinique, de prédire la tolérance, les effets secondaires immédiats ou à long terme d'un progestatif de synthèse (89). C'est pourquoi d'autres chercheurs se sont penchés sur le devenir de BDH 1298 dans l'organisme des Carnivores et sur sa toxicité.

3 - ETUDE METABOLIQUE DE BDH 1298 CHEZ LA CHIENNE (16).-

3.1.- Matériel.

Elle fut réalisée sur 4 chiennes Beagle de 1 à 3 ans, avec du BDH 1298 marqué au ^{14}C au niveau du groupe 6-méthyl administré à la dose de 2 mg par kg par jour pendant 8 jours dès le début du prooestrus.

3.2.- Méthode.

Les urines et fécès furent récoltés toutes les 24 heures jusqu'à ce que l'excrétion du 14 C fût négligeable (95 ± 2,3% récupérés) ; 3 des 4 chiennes furent alors sacrifiées pour une recherche de la radioactivité résiduelle dans les tissus. Le 4ème animal fut sacrifié 9 jours après la fin de l'administration pour les mêmes analyses.

3.3.- Résultats.

On a noté 4 produits métaboliques non identifiés ; l'élimination est dix fois plus élevée dans les fécès que dans l'urine.

L'excrétion commence à chuter rapidement 24 heures après la dernière prise (à ce moment-là, les 3/4 du total ont été éliminés ; 90% le sont, une semaine après)et persiste encore à l'état de traces pendant 2 à 3 semaines.

Sur les animaux sacrifiés, on a parfois trouvé quelques résidus de radioactivité dans la bile et la graisse périrénale.

3.4.- Interprétation.

Le Beagle, comme le rat et contrairement au lapin, élimine BDH 1298 essentiellement dans les fécès (probablement par la bile). La demi-vie plasmatique est d'environ 8 jours. On ne note aucun signe d'accumulation dans les tissus, énorme avantage pour un progestatif car cela diminue les risques d'effets secondaires : ces travaux confirment que l'action de BDH 1298, quand on l'utilise aux doses préconisées, est de courte durée, ce qui assure au produit une grande sécurité pour les chiennes à cycle oestral normal.

4 - ETUDE DE TOXICITE CHEZ LA CHIENNE.-

4.1.- Toxicité à court terme. (7)

5 lices reçoivent une dose élevée de BDH 1298 (2,2 mg/kg/j) pendant 30 jours. On ne note aucune modification au niveau du sang, de l'urine et des valeurs chimiques du sérum.

4.2.- Toxicité chronique (102).

Une expérimentation de 4 ans a été menée sur 100 chiennes Beagle âgées de 24 à 52 semaines et réparties en 5 groupes de 20 :

G_1 : témoin

G_2 : 0,01 mg de BDH 1298 par kg par jour (1 fois la dose humaine)

G_3 : 0,10 mg de BDH 1298 par kg par jour (10 fois)

G_4 : 0,25 mg de BDH 1298 par kg par jour (25 fois).

G_5 : 0,25 mg/kg/j d'acétate de chlormadinone (25 fois la dose humaine).

* Santé générale et mortalité :

Les chiennes de G4 sont obèses, moins actives, et présentent un vieillissement général plus accéléré que celles de G1, G2 et G3 (chute de dents, tartre, peau sèche, dermatose); les chiennes de G5 sont dans un état physique misérable (quelques-unes obèses, la plupart cachectiques ; beaucoup de problèmes de peau, aspect très vieux).

* Variation du poids corporel :

Une augmentation significative du poids est notée chez G4 après le 3ème mois, chez G3 seulement après la 3ème année. Il n'y a aucune différence entre G1 et G2.

* Constantes sanguines :

On observe une diminution de la concentration en hémoglobine, du volume globulaire moyen et du nombre de globules rouges par G4 et G5 (diminution de la vitesse de sédimentation pour G5 uniquement), et une légère augmentation des monocytes au bout d'un an pour G2, G3 et G4 (1 à 2 ans pour G5).

La composition chimique du sang présente peu de variations pour G2, G3 et G4 : on n'observe pas d'effet sur les électrolytes du sérum. La cholestérolémie croît (à partir d'un

an), ainsi que la glycémie chez G3 et G4 (augmentation beaucoup plus importante pour G5 avec, en plus, une élévation des protéines sériques totales avec chute des albumines et très forte augmentation des phosphatases alcalines).

* Interprétation :

La dose faible de BDH 1298 (10 µg/kg/j) est bien tolérée chez la chienne Beagle. Pour les doses supérieures, les observations cliniques significatives peuvent être attribuées aux propriétés pharmacologiques et endocrinologiques de cette substance. Il faut d'autre part, rapprocher les changements notés dans les constantes sanguines de ceux qui surviennent pendant le cycle oestral et la gestation : on a noté des valeurs légèrement inférieures de l'hémoglobine, du volume globulaire moyen et du nombre des globules rouges pendant le métoestrus, et une chute marquée pendant la gestation. De même on a remarqué une élévation de la cholestérolémie entre la 3ème et la 8ème semaine après l'oestrus (phase progestative).

Enfin, la légère élévation de la glycémie est à rapprocher dans la plupart des cas de l'augmentation de la consommation alimentaire, bien que certaines chiennes aient présenté un diabète (avec glucosurie et cataracte bilatérale).

D E U X I E M E P A R T I E

-o-o-o-o-o-o-

UTILISATION DEL'ACETATE DE MEGESTROL EN MEDECINE VETERINAIRE

A - EN REPRODUCTION.-

1 - Rappel de reproduction chez la chienne et la chatte.

1.1.- Endocrinologie.

a/ L'axe hypothalamo-hypophysaire (50)(36)(56)(96).

* L'hypothalamus ou cerveau végétatif.

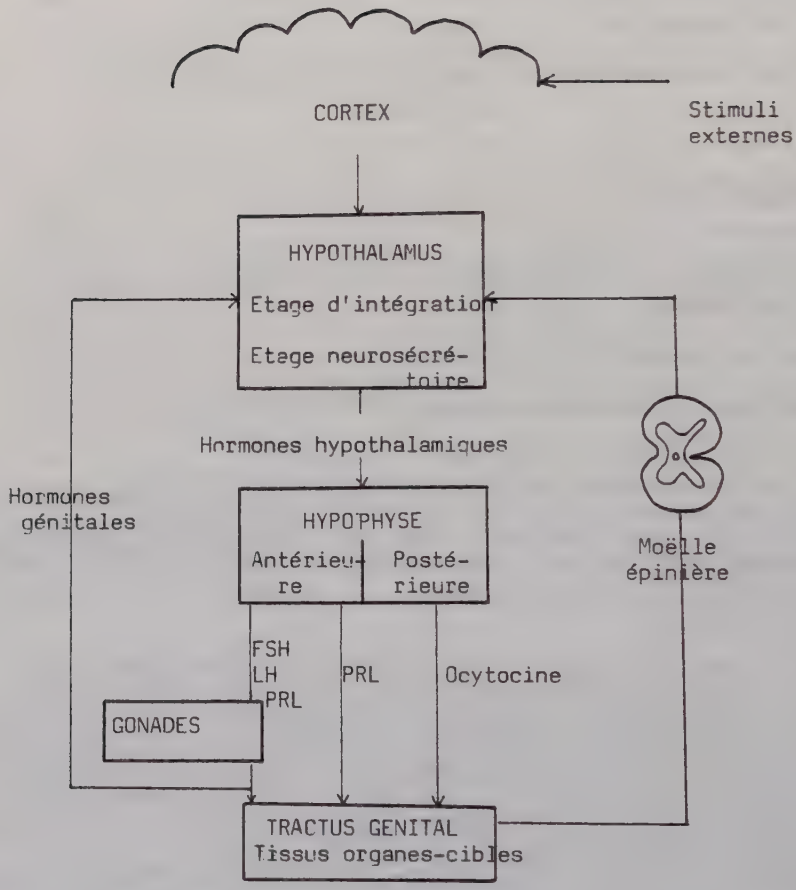
Situé à la partie moyenne de la base du cerveau intermédiaire ou diencéphale, il est bordé en avant, par le chiasma optique, en arrière par les lobes mamillaires et latéralement par les lobes temporaux. Du côté dorsal, il est séparé du thalamus par le sillon hypothalamique : il constitue le plancher du III° ventricule.

On a découvert dans l'hypothalamus l'existence, au sein d'une substance fondamentale (la substance grise du diencéphale), de groupements de neurones formant des zones plus ou moins individualisées en "noyaux"; c'est dans l'un d'eux, dit "hypophysiotrope", que sont synthétisées selon toute vraisemblance les hormones hypothalamiques jouant un rôle essentiel dans la régulation des hormones adénohypophysaires ; c'est le cas en particulier, dans le domaine de la sexualité, de :

- la prolactostatine ou PIF, qui inhibe la libération de la prolactine
- la lulibérine ou Gonadotrophin Releasing Factor (Gn RF), appelée aussi Luteinizing Hormone Releasing Factor (LHRF) car elle stimule davantage la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) que de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) (52).

Les noyaux où sont synthétisées lulibérine et prolactostatine se répartissent de la façon suivante :

- un centre de contrôle de FSH avec une zone prémamillaire de stimulation
  une zone préoptique de frénation.
- un centre de contrôle de LH avec une zone de commande continue (centre postérieur tonique) dans la région ventro-médiane.



FSH : Folliculo-Stimulating Hormone
LH : Luteinizing Hormone
PRL : Prolactine

Figure 1 - Régulation hypothalamo -hypophysaire de la sexualité.

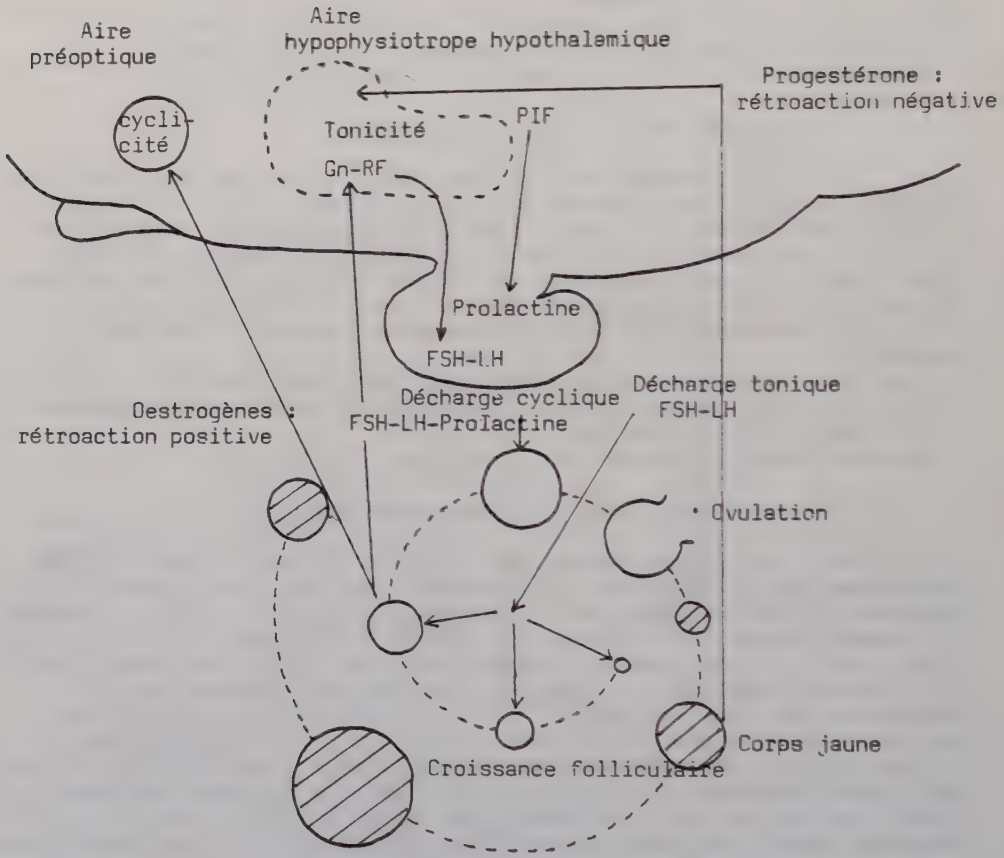
une zone de commande cyclique dans la région préoptique et supra-chiasmatique (seulement dans le sexe femelle).
- un centre de contrôle de la prolactine : PRL avec une zone inhibitrice, voisine du centre prémamillaire.

* L'hypophyse ou corps pituitaire.

C'est un organe neuroglandulaire situé sous la face inférieure du cerveau intermédiaire ou diencéphale. Elle réalise l'union anatomique de deux formations distinctes : une glande endocrine complexe d'origine pharyngienne, appelée l'adénohypophyse, et une expansion du système nerveux prenant naissance au niveau du plancher diencéphalique, la neurohypophyse. Dans l'adénohypophyse, on distingue, en ce qui concerne la sexualité :
- les cellules folliculotropes ou à FSH (cellules β)
- les cellules lutéotropes ou à LH (cellules γ) qui subissent une dégranulation au moment
- les cellules à prolactine (cellules η).

* Connections hypothalamos hypophysaires.

La tige hypophysaire est une formation qui unit anatomiquement le plancher du III° ventricule aux deux lobes de l'hypophyse. Elle comprend, en gros, deux parties : l'une, purement nerveuse, faite de milliers de fibres nerveuses d'un type spécial, unit deux noyaux hypothalamiques bien individualisés à la neurohypophyse : c'est le substrat du système de neurosécrétion de deux hormones, la vasopressine et l'ocytocine, qui sont synthétisées par les cellules de ces deux noyaux hypothalamiques, transitées par un phénomène complexe dit de courant axoplasmique, à certaines cellules de l'hypophyse postérieure où elles sont stockées pour être livrées dans le sang périphérique à la demande. L'autre partie de la tige hypophysaire ne contient aucune fibre nerveuse de type sécrétoire, mais par contre, un réseau de vaisseaux extrêmement développés, avec un système de capillaires au niveau de la zone de jonction hypothalamus-hypophyse, qui se forme en veines collectrices dans la tige et se résout enfin en un autre système de capillaires qui irriguent l'ensemble du parenchyme du lobe antérieur de l'hypophyse, la direction du flot sanguin se faisant de l'hypothalamus vers l'antéhypophyse. La découverte de ce système d'irrigation donne naissance à la théorie neuro-humorale d'un contrôle hypothalamo-hypophysaire : les hormones hypothalamiques, secrétées par les neurones de l'aire hypophysiotrope, sont déversées par ceux-ci dans les capillaires de l'éminence médiane ; elles gagnent ensuite, par les veines-portes hypophysaires, le deuxième réseau capillaire dans l'adénohypophyse pour y agir sur les cellules glandulaires dont elles stimulent ou inhibent les sécrétions. Sous contrôle hypothalamique, l'hypophyse libère ses hormones de façon anarchique. A l'inverse, les centres hypotha-



FSH : Hormone folliculo-stimulante
LH : Hormone lutéinisante
GnRF : lulibérine
PIF : Prolactostatine

Figure 2 - Régulation hypothalamo-hypophysaire de l'ovaire (56).

lamiques sont soumis à des stimuli nerveux ou humoraux qui modulent leur fonctionnement (figure 1).

b/ Fonctionnement de l'ovaire.

* L'ovogénèse.

L'ovaire comprend deux régions distinctes : une médulla, constituée de tissu lâche, de nerfs, de vaisseaux lymphatiques et de nombreux vaisseaux sanguins, et un cortex, constitué d'un stroma de cellules, de fibres réticulées et de collagène, qui se densifie à la périphérie pour former la "tunica albuginea" et qui est entouré d'une couche unique de cellules cuboïdales, l'épithélium germinal. Celui-ci, comme chez le mâle, vient coloniser la gonade pendant la vie embryonnaire. Mais (91) contrairement au mâle où la méïose ne commence qu'après la puberté, les gonocytes, après avoir peuplé l'ovaire embryonnaire, sont le siège de la méïose, de sorte que la femelle dispose, dès la naissance, des ovocytes qu'elle libèrera au cours des cycles successifs de sa vie sexuelle. C'est ainsi qu'à la naissance, une chienne possède 700.000 gamètes ; à la puberté, 250.000 seront utilisables et à l'âge de 10 ans, il n'en reste que 500. Contrairement au mâle chez qui la puberté est le début des divisions spermatogoniales et de la production continue de spermatozoïdes, chez la femelle, cela correspond à la mise en marche des cycles oestriens avec la libération, à chaque cycle, d'un ou plusieurs ovocytes qui ont repris, peu avant l'ovulation, l'achèvement de leur méïose dans un follicule ovarien qui augmente de volume : à partir d'une cellule de l'épithélium germinal, appelée "follicule primordial", se développe un follicule primaire (oogonie entourée d'une couche unique de cellules folliculaires) ; puis, par stratification de la paroi folliculaire, un follicule secondaire ; enfin, par prolifération active des cellules folliculaires et accumulation de fluide (qui isole une couche interne des cellules entourant encore l'oocyte en formant la "membrana granulosa"), c'est le follicule de De GRAAF. Au cours de son développement, le follicule s'enfonce dans le stroma cortical et s'entoure d'une thèque interne et d'une thèque externe, formées des cellules de ce stroma. Ce sont les cellules de la thèque interne qui sécrètent des oestrogènes, responsables du comportement du rut. La fin de maturation du follicule se traduit par l'ovulation qui semble être en fait un phénomène de dégénérescence physiologique de la paroi folliculaire (68)(27)(30).

Tous les follicules mûrs n'ovulent pas en même temps et la ponte ovulaire s'étale en moyenne sur 12 à 72 heures (34). La rupture folliculaire permet la libération de fluide contenant l'ovocyte ainsi que quelques cellules de la granulosa, et s'accompagne d'une faible hémorragie (pas chez la chatte). Chez la chienne, le corps jaune commence à se développer

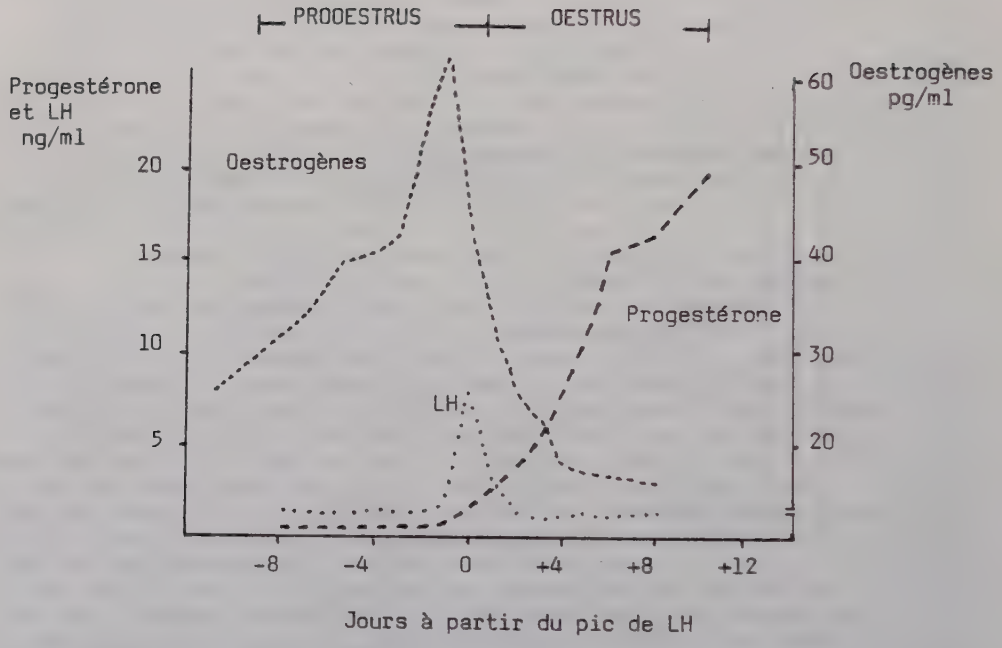


Figure 3 - Relation entre l'endocrinologie et le comportement oestral chez la chienne.
D'après CONCANNON et coll. (23).

dès avant la rupture folliculaire, par transformation lutéinique de la granulosa et de la thèque interne ; fonctionnel avant même la fin de l'oestrus, il sécrète la progestérone très précocément, atteint sa taille maximale à 18 jours et commence à dégénérer après 30 jours en l'absence de gestation (1). De leur côté, les oocytes libérés passent en quelques heures du pavillon à l'oviducte où ils séjournent 5 à 10 jours (1). Une particularité de la chienne, par rapport aux autres femelles, est que la première division de maturation, réductionnelle, n'a lieu qu'après l'ovulation dans l'oviducte (67). La ponte ovulaire amène donc la libération d'un ovocyte primaire, diploïde. La pénétration du spermatozoïde provoquera l'émission du premier, puis du deuxième globule polaire. La fertilisation de la chienne ne sera possible qu'après un laps de temps important après l'ovulation. L'oeuf entre dans l'utérus au stade morula à 16 ou 32 cellules. Des blastocystes flottant librement restent ainsi 8 à 20 jours et, pendant ce temps, des zones oedémateuses apparaissent, qui seraient les futurs sites d'implantation. L'attachement au chorion a lieu 21 à 22 jours après le coït.

* Interprétation endocrinologique (56) (Figures 2 et 3)

A partir de la puberté, les hormones gonadotropes hypophysaires sont libérées en permanence et en faible quantité : c'est le niveau de base ou décharge tonique, dont l'importance est réglée par le centre hypothalamique de la tonicité (27). FSH, d'effet purement morphogénétique, provoque la croissance du follicule jusqu'à un certain stade ; agissant alors en synergie avec FSH sur le follicule développé mais non fonctionnel, LH entraîne la sécrétion d'oestrogènes par les cellules de la thèque interne. Or, les oestrogènes exercent une rétroaction négative sur le centre de la tonicité mais par contre, une rétroaction positive sur le centre hypothalamique de la cyclicité: la libération en grandes quantités d'oestrogènes déclenche une décharge cyclique importante de LH. Il semble même que l'élévation précoce préovulatoire de la progestéronémie pourrait faciliter la libération du pic de LH et le début de l'oestrus comportemental (23), (dans 52% des cycles, on note un saut épisodique de LH 3 à 25 jours avant le pic préovulatoire de LH : on l'associe à une lutéinisation préovulatoire et une sécrétion précoce de progestérone du follicule (104). C'est cette décharge importante de LH qui provoque, sur un follicule déjà imprégné de FSH, l'ovulation ainsi que la maturation du corps jaune. La prolactine hypophysaire, quant à elle, rend le corps jaune fonctionnel, et celui-ci se met alors à sécréter des taux élevés de progestérone ; or celle-ci exerce une rétroaction négative à la fois sur le centre de la tonicité et de la cyclicité, donc diminue le niveau de base des hormones gonadotropes et, tant que le taux de progestérone demeurera élevé, il y aura inhibition de la décharge tonique de FSH et de LH, donc d'une nouvelle vague folliculaire.

La chatte se différencie de la chienne par deux particularités : tout d'abord, les chaleurs sont saisonnières : l'activation de récepteurs de lumière situés dans le crâne, déclenche, par transmission nerveuse, la production de substances neuro-transmettrices et c'est ainsi que débute une saison de chaleurs (76). D'autre part, la chatte est une femelle à ovulation provoquée et non spontanée comme chez la chienne : la libération tonique de FSH et d'une faible quantité de LH provoque la croissance folliculaire jusqu'à un certain niveau accompagnée d'une production modérée d'oestrogènes. En l'absence de stimulus ovulatoire, on assiste à une régression des follicules en 10 à 12 jours et une nouvelle vague se développe quelques jours plus tard.

Il y aura donc eu une seule phase folliculaire : c'est un cycle monophasé. Par contre, s'il survient un stimulus ovulatoire, en général le coït, il y a une augmentation de l'activité électrophysiologique du noyau arqué de l'hypothalamus (76) production de grandes quantités de LH qui libèrent davantage d'oestrogènes folliculaires qui ont un effet négatif sur la sécrétion de FSH mais positif sur celle de LH, ce qui déclenche l'ovulation. En pratique, il faut compter environ 1 heure après le coït pour la sécrétion de LHRF, une quinzaine d'heures pour la libération de LH et sa mise en circulation et à peu près 24 heures pour obtenir un taux suffisant pour provoquer l'ovulation qui porte sur 3 ou 4 ovules. Pendant ce temps, le corps jaune a commencé à se développer : c'est la phase lutéinique. Il a un développement maximal 10 à 16 jours après l'ovulation. Ensuite s'installe la phase progestative avec une période d'activité maximale de l'utérus au 30ème jour. Le corps jaune reste inchangé jusqu'au 30ème jour, puis il subit une lente régression car il n'est plus indispensable à lagestation à partir du 49ème jour et il est à peine visible au moment du part. Si la fécondation n'a pas eu lieu, malgré le coït, le corps jaune dure aussi de 1 à 2 mois ; à un certain stade de régression, la maturation folliculaire n'est plus freinée et l'oestrus réapparaît.

c/ Le cycle oestral

* Chez la chienne (Tableaux 1 et 3)

Jusqu'à la fin des années 60, on croyait à l'apparition sporadique des chaleurs et de longues périodes de repos entre deux phases ; mais on a démontré aujourd'hui, l'existence d'un réel cycle sexuel, d'une durée moyenne de 217 jours (99).

Le premier cycle oestral, témoin de la puberté, apparaît 2 à 3 mois après avoir atteint le poids adulte (plus tôt dans les petites races), c'est-à-dire entre 6 et 12 mois. En fait, la femelle qui approche de la puberté peut manifester des épisodes de faux prooestrus avec turgescence de la paroi vestibu-

laire ou léger écoulement sanguinolent à la vulve. Le vrai prooestrus se caractérise par un épaississement visible de l'appareil génital externe, suivi par un écoulement de sang d'origine utérine, témoins de la sécrétion d'oestrogènes par les follicules. Quand la vulve est gonflée, l'appareil génital externe apparaît chaud au toucher, d'où l'expression "venir en chaleurs". L'odeur de l'urine (qui contient des oestrogènes) et les sécrétions vulvovaginales attirent les mâles (30). En fin de prooestrus, la femelle prend la position d'accouplement : dos arqué et queue relevée sur le côté, dégageant la vulve. Cette phase dure environ 9 jours. La première acceptation du mâle identifie le début de l'oestrus; la femelle accepte le mâle pendant 5 à 10 jours, parfois même bien plus longtemps ; elle peut être saillie par plusieurs chiens, ce qui aboutit parfois à des portées hétéroclites (99). Le premier refus marque le début du métoestrus. La durée est très controversée : si on le considère comme la période pendant laquelle la paroi endométriale se desquame d'abord puis se régènère, sa durée est de 100 à 150 jours ; si on l'identifie à la phase pendant laquelle le corps jaune se forme et devient fonctionnel, il ne dure que 2 à 3 jours, et il est suivi d'une pseudo-gestation de 50 à 80 jours considérée comme une période prolongée de dioetrus. Quant à l'anoestrus, ou "repos ovarien", il s'agit en fait de la préparation au cycle suivant : des follicules grandissent déjà lentement. Il dure de 1 à 3 mois. Du fait de la discrétion des manifestations de chaleurs chez certaines femelles, de l'existence de faux prooestrus et d'un premier prooestrus silencieux (1% des jeunes femelles) (29), on recourt parfois au frottis vaginal qui donne une indication précise du moment du cycle sexuel (64) (Tableau 2).

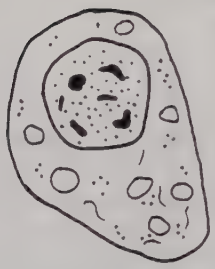
En moyenne, on admet qu'une chienne présente deux cycles par an ; en fait, il y a une différence importante de la durée moyenne du cycle d'après les races, mais il n'y a pas de corrélation nette entre la durée dans une race donnée et le poids moyen dans cette race (20). La durée du cycle s'allonge progressivement chez les jeunes jusqu'à l'âge de quatre ans. Les chiennes gestantes présentent un intervalle significativement plus long (32 semaines) que les non gestantes (30 semaines). Chez les vieilles femelles, on note une irrégularité des cycles avec tendance à l'allongement de l'interoestrus (1)(47).

Phase de cycle / Observations		Proestrus 7 - 10 jours	Oestrus 5 - 15 jours	Metoestrus 110-140 jours	Anoestrus 90-120 jours
Clinique		Volume vulvaire ↗ pertes de sang Attraction des mâles Refus de l'accouplement Boit et urine fréquemment	Vulve oedématiée ↘ pertes vulvaires attraction des mâles réflexes de posture et acceptation	Gestation Mise-bas et lactation ou pseudogestation	Apparence physique améliorée, performances de travail optimales interventions de convenances.
Anatomiques	Ovaire:	Croissance folliculaire rapide.	Ovulation puis développement du corps jaune.	Corps jaune secrétant puis régressant	Croissance folliculaire lente
	Utérus	Congestion	Prolifération de l'endomètre	Sécrétion puis desquamation et restauration	Repos puis léger épaississement
	Muqueuse vaginale	Rouge, oedématiée,plissée sécrétions fluides	Rose,plis profonds et sérrés, désséchée en surface.	Rose,plis séparés, peu profonds. Surface à reflets humides	Rose, plis effacés modérément humide.
Hormonales		↗ et pic d'oestrogènes Début du pic de LH Légère ↗ de la progestéronémie	↘des oestrogènes Pic puis ↘ de LH ↗ progestéronémie	Plateau puis ↘ progestéronémie	Faible ↗ des oestrogènes

TABLEAU I - ASPECTS CLINIQUES ANATOMIQUES ET HORMONAUX DU CYCLE OESTRAL DE LA CHIENNE

Stade Frottis vaginal	Prooestrus Début	 Fin	Oestrus Début	 fin	Metoestrus	Anoestrus
Erythrocytes	000	00	0			
Cellules kératinisées						
Leucocytes	0			0	000	00
Débris cellulaires	++	+++	++	+		
Prédominance de cellules	Intermédiaires		Superficielles anucléées ou à noyau pycnotique		Intermédiaires et parabasales (peu)	Intermédiaires et parabasales (très peu)
Coloration (affinité tinctoriale)	Début d'acidophilie		Acidophilie nette		Basophilie	

TABLEAU 2 - Frottis vaginal aux différents stades du cycle oestral chez la chienne.



Cellule parabasale

Cellule intermédiaire

Cellule à noyau pycnotique

Cellule anucléée

Cellules superficielles

Figure 4 - Représentation schématique des cellules vaginales

* Chez la chatte (Tableau 3) (9).

La puberté apparaît entre six et douze mois, en fonction de l'intervalle naissance-prochaine saison. L'activité sexuelle est saisonnière, mais la saison et le nombre de périodes oestrales varient en fonction du pays et de la race : en Europe, on compte en général deux époques sexuelles, la fin de l'hiver et la fin de l'été, avec un anoestrus de six mois ; mais on en compte chez certaines chattes 3 à 4 par an ; par contre, la femelle du chat sauvage ne présente qu'une seule période sexuelle, en mars. On note également de grandes variations dans la durée et le nombre de cycles par périodes : la durée du cycle monophasé (quand il n'y a pas eu d'ovulation) est d'environ une semaine avec un proestrus de 3 à 4 jours et un oestrus de 2 à 3 jours. Mais le cycle est plus long chez les chattes en appartement et les femelles nerveuses, en particulier les Siamoises chez qui la phase folliculaire dure jusqu'à 8 à 10 jours. Quand il ne se produit pas d'ovulation, les cycles se succèdent à un intervalle de 15 à 21 jours. Après une mise-bas, les chaleurs apparaissent en 1 à 2 semaines, même si on laisse les petits à la mère, car la lactation n'inhibe pas le cycle oestral.

Les manifestations psychiques sont très accentuées : pendant la fin du prooestrus (1 à 2 jours), la chatte se roule au sol, émet quelques miaulements et refuse le mâle. Pendant l'oestrus proprement dit, elle se livre à une véritable parade sexuelle : elle se frotte aux objets, trépigne en une marche arythmique des postérieurs, urine souvent et recherche le mâle. La période d'acceptation du mâle durant 4 jours. S'il n'y a pas d'accouplement, les follicules régressent et les chaleurs se poursuivent quelques jours ; s'il y a un stimulus ovulatoire sans fécondation, les chaleurs s'arrêtent assez rapidement et font place à une pseudogestation qui dure 30 à 40 jours ; lors de fécondation, les manifestations oestrales cessent de même et la gestation commence.

Sur frottis vaginal (figure 4) (65), on classe les cellules en parabasales et intermédiaires, ainsi qu'en cellules superficielles nucléées et anucléées. Pour chacune des périodes du cycle oestral, on peut déterminer le pourcentage des diverses variétés de cellules, ou l'indice de maturation à l'aide de frottis colorés selon la méthode de WRIGHT.

Oestrus : presqu'exclusivement des cellules superficielles nucléées et anucléées.

Prooestrus : présence de cellules intermédiaires, de quelques neutrophiles et d'un nombre croissant d'éosinophiles.

	Chien	Chat
Age moyen de la puberté (mois)	Mâle 8-10 Femelle 6-12	7-12 6-15
Saisons sexuelles	1/2 fois l'an	Variable
Durée du cycle (jours)	220 ± 60	15-28
Type du cycle	Polyoestrus continu	Polyoestrus continu
Type d'ovulation	Spontanée	Provoquée
moment	2 ou 3° jour d'oestrus	24-30 heures après le coït.
Fécondation		
Durée de fécondabilité (h)	24-192	-
Durée du transit dans l'oviducte : ovules (h)	168	148
Spermatozoïdes	20 à 2 h	
Implantation		
Date d'entrée oeuf dans l'utérus (jour après l'ovulation)	4-5	4-6
Etat de développement	Blastocyste à 16 cellules	morula
Date d'implantation (jour après l'ovulation)	14-20	13-14
Gestation		
Durée (jours)	58-63	63
Type de placentation	Endothéliochorial	
Parturition		
Durée (heures)	9-12	6
Nombre de petits/portée	1-22	3-5
Lactation		
Durée (jours)	40	50
Temps pour doubler le poids de naissance (jours)	8-9	10
Durée de la pseudogestation (jours)	60	30-40

TABLEAU 3 - Principales données du cycle sexuel des femelles carnivores.

Metoestrus : présence de cellules intermédiaires et parabasales, de neutrophiles et de débris cellulaires.

Anoestrus : présence de cellules intermédiaires et de quelques cellules parabasales.

Les manifestations du rut et ses éventuelles conséquences représentent souvent des désagréments :les pertes de sang et le risque d'une gestation pour une chienne en appartement, mais aussi l'attraction du mâle et le changement de caractère avec tendance à la désobéissance en période de chasse, présentation à des concours, dressage ou vacances familiales. Chez la chatte, l'intensité des manifestations sont les principaux inconvénients pour les propriétaires, mais il ne faut pas négliger le danger que représente la prolificité remarquable de cette espèce car l'apparition de populations de chats harets pose un double problème écologique : ils sont en partie responsables de la destruction d'oiseaux utiles et ils constituent par ailleurs un éventuel réservoir à virus pour la tuberculose et la rage, d'où l'importance de pouvoir contrôler leur prolifération . La maîtrise de la reproduction est réalisée grâce à des interventions chirurgicales, à caractère définitif, ou bien à des méthodes pharmacologiques (l'irradiation, la méthode immunologique ainsi que les procédés intravaginaux ne sont encore qu'au stade expérimental) : on peut empêcher la nidation grâce à des oestrogènes et on interrompt ainsi la gestation à son début (cet avortement se pratique avant le 18ème jour chez la chienne, avant le 14ème jour chez la chatte), ou bien on peut stériliser temporairement la femelle afin d'en supprimer les chaleurs.

1.2.- La stérilisation médicale.-

Elle est réalisée grâce à l'emploi de progestatifs et d'autres stéroïdes à activité androgénique qui, schématiquement, mènent l'action au niveau hypothalamique de la progestérone, la différence essentielle étant qu'ils soutiennent des taux efficaces de l'agent actif dans le sang pendant des semaines ou des mois et non quelques heures.

a/ Mode d'action (56).

Comme la progestérone, les progestatifs agissent surtout par rétroaction négative sur l'hypothalamus : au niveau du centre de la tonicité, ils provoquent une diminution du taux de base des hormones gonadotropes, donc une croissance folliculaire réduite, ce qui empêche l'apparition de manifestations oestrales ; au niveau de la cyclicité, ils préviennent la décharge ovulatoire de LH.

* Moment d'administration.

Le meilleur moment est celui où la production endogène d'hormones est minimale , c'est-à-dire pendant la période de régénération de la paroi de l'endomètre (figure 5): en pratique, il faut intervenir 120 à 150 jours après les dernières chaleurs, soit 3 à 4 semaines avant les prochaines. On réalise alors une prévention de chaleur. On peut aussi pratiquer une suppression de chaleurs en intervenant en début de prooestrus.

* Mode d'administration.

L'administration orale s'effectue avec des substances qui s'éliminent assez rapidement de l'organisme, ce qui nécessite la prise quotidienne d'une dose faible pendant une durée plus ou moins longue ; ce mode d'administration se révèle parfois contraignant pour le propriétaire. C'est pourquoi le vétérinaire utilise surtout la voie parentérale (sous-cutanée ou intramusculaire) en utilisant alors des agents à longue durée d'action qui imprégnent l'organisme, d'où les multiples dangers que l'on n'a commencé à évaluer qu'au bout d'une dizaine d'années d'utilisation.

b/ Principes actifs.

La première substance utilisée a été la progestérone naturelle, qui possède une action progestative et anovulatoire; mais elle est inactive par voie orale, et en solution huileuse par voie sous-cutanée, son effet est très bref et nécessite de nombreuses injections. Les progestatifs (91), beaucoup plus actifs, appartiennent en gros à trois familles : les dérivés de la progestérone (21 atomes de carbone), les dérivés des androgènes (19 atomes de carbone ; progressivement abandonnés

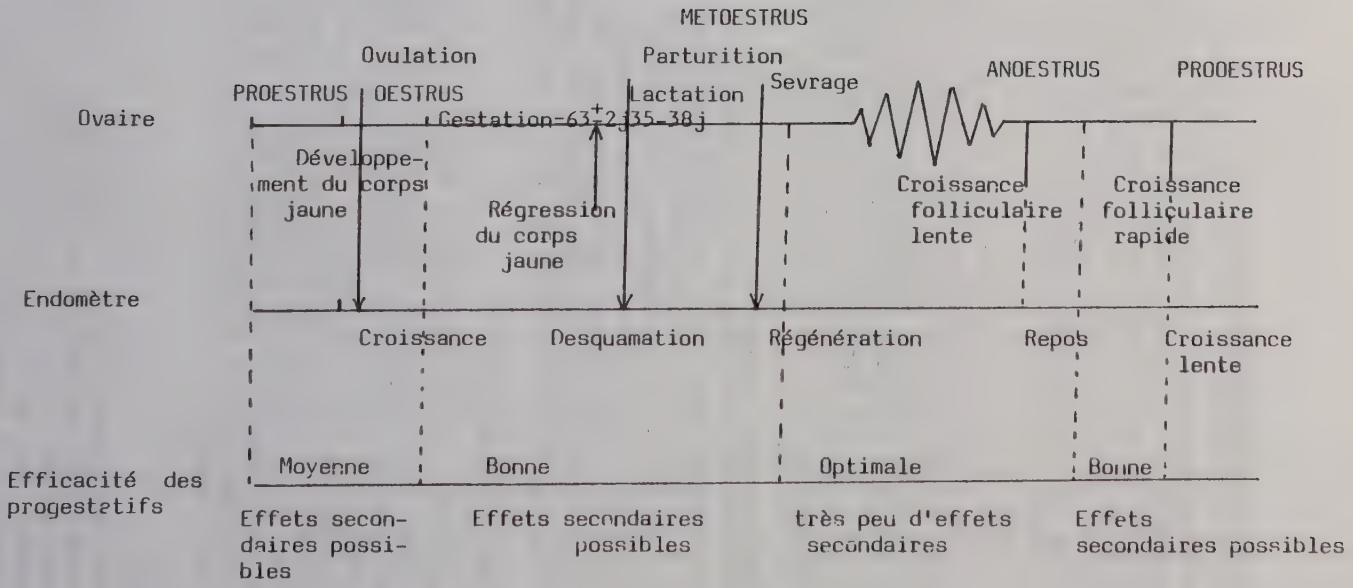


Figure 5 - Incidence du stade du cycle sur l'efficacité des progestatifs chez la chienne.

en raison de leur effet virilisant) et les dérivés intermédiaires entre les oestrogènes et les androgènes (18 atomes de carbone). En dehors de ces progestatifs, on utilise des stéroïdes à activité endrogène comme le Mibolerone, qui est un anabolisant stéroïdien de synthèse (Tableaux 4 et 5).

C - CONSEQUENCE DE L'UTILISATION DES STEROIDES ANOVULATOIRES.-

C.1.- Les conséquences normales.-

- une dépigmentation du poil avec parfois un granulome réactionnel lors d'injection sous-cutanée.(53)(98).

- une augmentation de poids avec parfois polyphagie temporaire (53)(70)

- des modifications du comportement et du caractère (20% des chats déprimés ou inactifs) (40).

- l'apparition d'une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre (53) ;les ovaires sont petits, avec de nombreux follicules en voie d'atrésie et pas de corps jaune (8-).

- un délai de retour en chaleur variable en fonction de l'âge de la chienne, de la dose utilisée, de la voie d'administration choisie (les résultats avec le MAP par voie intramusculaire sont beaucoup plus réguliers que par voie sous-cutanée (63)), il y aurait un phénomène d'accumulation quand il subsiste un résidu de la dernière injection au moment de la prochaine (réduire progressivement la dose pour le MAP (17) (70) ou bien espacer les injections pour le CAP (98)).

- une fécondité ultérieure à peu près normale. Il est conseillé d'éviter une gestation à la première période de rut après traitement (70).

- les stéroïdes à activité androgène ont un effet virilisant temporaire: le Mibolerone provoque un épaississement de la peau en région cervicale (13), une hypertrophie clitoridienne et quelques pertes crémeuses (88) (déconseillé en cours de gestation et de lactation ; proscrit chez les femelles prépubères).

C.2.- Les conséquences pathologiques.

1/ Suppression définitive de l'oestrus (chienne prépubère ou jeune femelle pubère), en général quand la dose administrée est trop importante : tout se passe comme si la chienne était revenue à un état prépubertaire (77).

2/ Gestation après saillie au cours des jours suivant un traitement de suppression d'oestrus quand le MAP est injecté au-delà du 5ème jour, il peut y avoir saillie fécondante; lors de la mise-bas, la dystocie par inertie utérine et l'ex-

Produit actif	Voie	Dosage prévention	Dosage suppression	Délai de réapparition	Remarques
Acétate de médroxy-progestérone	orale	0,05 mg/kg/j		2-16 semaines	Efficacité constante mais hyplasie mammaire, lactation (Greyhound) risques élevés de métropathie
(MAP)	orale		2 mg/kg/j 5j ½ dose 5j	70 j	
(MAP)	SC : M	25.75 mg/al	déconseillé	7-14 mois	
Hydroxyméthyl. progestérone	SC : IM	50.75 mg/al		5 mois	Bonne efficacité. Peu d'informations
Acétate de chlor-	orale		5 mg le 1er j de prooetrus		Bonne efficacité mais risques
madinone	orale	2-10 mg/kg/j			très élevés de métropathies et
(CAP)	IM	20-40 mg/al			troubles métaboliques
		2 fois à 3 semaines d'intervalle			
Acétate de del-	orale	0,25 à 0,50 mg/kg/semaine		3 à 7 mois	Efficacité limitée en prooetrus,
madinone	orale		1.2mg/kg/j 6 j.		bonne en anoestrus. Grande sûre-
(DMA)	SC IM	1.2 mg/kg		3 à 7 mois	té en anoestrus : risque très
	SC IM		3.5mg/kg/j 3 j.		faible de métropathie.
Acétate de mélen-gestrol	orale				pathologie utérine
(MGA)	injection				reconnue
Noréthindrone	orale	0,2.1 mg/kg/j			virilisant
	IM	20.80 mg/al			
Acétate de noré-thindrone	orale	0,15 mg/kg/j			aucun inconvénient
	orale		10mg/kg/3 sem. 5mg/kg/3j. 2,5mg/kg/5j.		chez les Greyhounds
Proligestone	SC	20.30 mg/kg al de petite taille 10.15 mg/kg al de grande taille		au moins 3 mois	troubles utérins peu fréquents (CO, 3%)
Mibolérone	orale	30 g/al de 10 kg 180 g/al de 30 kg		2 mois	non progestatif virilisant
Testostérone	implant	759 ug/j pour 4,5 kg de poids			virilisant ; efficace

SC = sous-cutanée
IM = intra-musculaire
al = Animal

Tableau 4 Stéroïdes anovulatoires chez la chienne

Produit actif	Voie	Dosage prévention	Dosage suppression	Délai de réapparition	Remarques
Acétate de médroxy-progestérone (MAP)	orale SC IM	 25 mg/al	5 mg/j 5j (25 mg/al)	6 semaines 6 mois	Efficacité constante mais risques tératogènes métropathie hyperplasie mammaire
Acétate de chlormadinone (CAP)	orale		5 mg, 24h après le début des chaleurs		fertilité ultérieure normale efficace
Northindrone	orale orale	1,5 mg/kg	 1 mg/kg 5 j 0,5 mg/kg 5 j		
Méthyl oestrenolone	orale SC		3,7 mg/kg 5-7j 25-40mg/kg/ 3 j	2 à 3 mois	Disparition des chaleurs en 2 jours
Mibolérone	orale		50 ug/j 6 mois		poids et cholestérol ? virilisation vie sexuelle ultérieure normale

Tableau 5 Stéroïdes anovulatoires chez la chatte

pulsion de produits morts-nés ou chétifs sont de règle et il faut en général, intervenir chirurgicalement (30) (9). Par contre, lors de traitement, par voie orale, le déroulement de la gestation n'est pas perturbé (30).

3/ Mucomètre et pyomètre :

On sait depuis longtemps déjà qu'un blocage ovarien, à la suite d'un arrêt ou d'une insuffisance de fonctionnement gonadotrope du complexe hypothalamoadénohypophysaire, se trouve à l'origine de diverses métropathies dans l'espace canine. En raison de leurs propriétés gonadotropes, les progestatifs de synthèse sont susceptibles d'exercer des effets comparables sur l'axe utéro-ovarien et de reproduire en particulier deux affections : le mucomètre et le pyomètre.

° Le mucomètre : est une affection due à une hyperplasie glandulokystique de l'endomètre se traduisant, en début de métoestrus, par des écoulements muqueux et rosés, en général sans hyperplasie vulvaire. Ces pertes vaginales sont parfois attractives pour les mâles ; muqueuses et filantes, incolores, blanchâtres ou brunâtres, elles ne s'accompagnent pas de troubles généraux. La seule manifestation est que la chienne se lèche fréquemment la vulve (63). L'utérus est ferme, peu augmenté de volume, non visible à l'examen radiographique. Cette affection peut durer quelques jours à quelques semaines et régresse en général spontanément. Les complications de pyomètre sont néanmoins fréquentes.

° Le pyomètre est une accumulation de pus en général amicrobien, dans l'utérus, consécutive à l'activité sécrétoire des cellules endométriales ; cette affection s'observe toujours pendant le métoestrus. Il apparaît donc plus simple d'envisager le mucomètre et le pyomètre comme deux stades de métropathie de gravité croissante : dans la genèse de cette affection, on assiste d'abord à une hyperplasie glandulokystique de l'endomètre qui peut soit régresser spontanément, soit évoluer vers le deuxième stade. Cette hyperplasie survient spontanément chez les femelles âgées : 20% des chiennes cliniquement saines de plus de 3 ans et certaines chiennes en gestation nerveuse présenteraient cette métropathie (24). D'après DOW (1959) elle apparaît chez la chienne à l'âge moyen de 7,1 ans, avec un écart de 2,4 ans ; dans ces cas spontanés, on observe la présence de corps jaunes sur les ovaires. Après traitement contraceptif, l'âge moyen d'apparition est de 4,2 ans avec un écart de 3,1 ans (19) et il n'y a en général pas de corps jaune. Il est donc indéniable que les stéroïdes anovulatoires augmentent les risques, mais ceux-ci varient en fonction de plusieurs paramètres :

* Selon l'individu :

- Les troubles après traitement apparaissent chez la chienne entière (84) mais surtout si elle est âgée (85) et pas chez les chiennes ovariectomisées (84).

Le pyomètre serait en fait la complication d'une infection utérine préexistante et insoupçonnée (53) : l'injection du stéroïde ne ferait qu'accélérer l'apparition clinique d'un dysfonctionnement qui se serait révélé de toutes façons spontanément (19). Donc il ne faut intervenir que sur des femelles en parfaite santé et sans aucun trouble lésionnel ou fonctionnel de l'appareil génital. C'est pourquoi l'on conseille souvent (70) de laisser évoluer un cycle oestral après un traitement inhibiteur de 2 ans, bien que certains auteurs n'en voient pas l'intérêt (63). De même, les chiennes affectées antérieurement d'une métrite et guéries à la suite d'un traitement médical peuvent, sans inconvénient, faire l'objet d'une administration de progestatif pour éviter un nouvel oestrus (55).

* Selon le stéroïde utilisé :

Les risques de pyomètre sont environ de 10% avec CAP et MAP (99). Quand CAP est injecté pour traiter des oestrus permanents (suite à une interruption volontaire de gestation) le risque de pyomètre est de 100%. Par contre, avec DMA, les risques d'hyperplasie endométrale sont d'environ 0,5% et ceux de pyomètre sont encore inférieurs(99)(33).

* Selon le moment d'administration :

Etant donné l'action progestative de la plupart des produits utilisés, il est déconseillé de les administrer par voie parentérale lorsque les chaleurs ont commencé car l'utérus, sous imprégnation hormonale du prooestrus, est sensible à l'effet progestatif des substances qui, du fait de leur action retard, peuvent déterminer avec beaucoup plus de chances, des troubles utérins : hypertrophie des structures glandulaires de l'épithélium utérin avec début de sécrétion.

* Selon l'espèce :

La chatte est beaucoup moins sensible que la chienne à l'effet progestatif mais les risques sont quand même assez élevés : c'est ainsi que SEKELES (83) nous cite le cas d'une chatte de 11 ans qui avait été traitée pour un pyomètre 6 mois plus tôt et qui subissait une injection de MAP le 2ème jour des chaleurs : 4 mois plus tard, se révélait un nouveau pyomètre. Un autre cas (92)(une chatte de 9 mois, dont les premières chaleurs avaient été interrompues sans succès avec du

MAP, présente 4 mois plus tard un pyomètre) suggère l'existence d'une relation entre l'administration de progestatif très précoce et l'apparition d'un trouble utérin à un si jeune âge.

4/ Répercussion sur les glandes mammaires.

- On note l'apparition de tumeurs bénignes mixtes au bout de 6 mois avec du CAP (69).

- Chez les chiennes Greyhound, en plus d'une diminution des aptitudes sportives, on observe très fréquemment, une congestion mammaire suivie de lactation intempestive (53) (27).

- Enfin, chez les chats (mâles et femelles), on signale une augmentation du volume des mamelles dans 6% des cas (40).

5/ Incidence sur l'organisme.

On a relevé quelques cas de vomissement et d'anorexie.

L'utilisation de progestatifs serait susceptible d'aggraver un diabète sous-jacent (53), de provoquer une dépression corticostéroïde et la manifestation d'effets corticoïdes (40).

2 - EFFET DE L'ACETATE DE MEGESTROL CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES.-

2.1.- Effet sur le cycle sexuel de la chienne et de la chatte.

a/ Chez la chienne (tableau 6)

* En anoestrus.

Le premier essai a été effectué en 1962, sur 6 chiennes Esquimaux, afin de prévenir l'apparition d'un oestrus, avec la dose de 0,2 mg/kg/j pendant 9 mois. En 1963, HARRIS et WOLCHUCK (38) administrent à des chiennes 0,01 mg et 0,05 mg/kg/j pendant 365 jours et obtiennent un retour de chaleurs respectivement de 95 à 210 jours.

BELL et CHRISTIE (5), avec un traitement de 0,01 et 0.20 mg/kg/j pendant 28 semaines obtiennent un retour de chaleurs au bout de 115 et 210 jours.

Le facteur influençant le plus l'intervalle entre l'arrêt du traitement et la réapparition de l'oestrus est représenté par la dose quotidienne de progestatif administré : on administre à des chiennes de 5 mois 0,1 mg/kg/j pendant 44 à 52 semaines, ce qui supprime les 2 premiers cycles oestraux (25).

* En prooestrus.

Cinq chiennes reçoivent 0,2, 0,4 ou 0,8 mg/kg/j pendant toute la durée de l'oestrus dont les manifestations ne sont pas supprimées, ce qui permet de faire saillir les chiennes à trois reprises. Seule,celle qui n'avait reçu que 0,2 mg est fécondée (25).

89 chiennes reçoivent 2 mg/kg/j pendant 8 jours ; les manifestations de chaleurs disparaissent en 2-3 jours et les chaleurs suivantes reviennent 5 à 6 mois plus tard.

* Essai de reproduction après traitement (12).

20 chiennes Pointer (16 primipares et 4 multipares, de 17 à 48 mois) reçoivent 0,5 mg/kg/j pendant 32 jours, sans égard pour le stade du cycle oestral au début du traitement. Les lices qui ont des signes physiques de prooestrus pendant et après le traitement sont mises en présence d'étalons éprouvés. 4 des multipares sont en prooestrus : les écoulements de sang persistent 2 à 9 jours, mais les chiennes n'éprouvent aucun intérêt vis à vis des mâles.

Au cours des 9 premiers jours, 2 des multipares présentent des écoulements de sang et un gonflement de la vulve pendant 1 à 2 jours, mais ne manifestent aucun intérêt pour les

Date d'administration	Dose kg/j	Durée	Retour en chaleurs	Remarques
Anoestrus				
	0,2 mg	9 mois	Après la fin du traitement	
(38)	0,01 mg 0,05 mg	365 j 365 j	95 j 210 j	
(5)	0,01 mg 0,20 mg	28 semaines 28 semaines	115 j 210 j	
(25)	0,1 mg	44 à 52 semaines	Après la fin du traitement	
(12)	0,5 mg	32 j	77 j à	Eventuelle amorce de prooestrus qui régresse très vite
Prooestrus				
(12)	0,5 mg	32 j	356 j	Arrêt des écoulements en 2 à 9 j.
(25)	0,2 0,4 0,8	Toute la durée de l'oestrus		Fécondation seulement à 0,2 mg
	2	8 j	5-6 mois	Arrêt des manifestations en 2-3 j.

TABLEAU 6 - Incidence de l'A de M. sur le cycle oestral de la chienne.

mâles. Au moment du retour en chaleurs (77 à 356 jours), toutes les chiennes sont accouplées : 4 ne conçoivent que la 2ème fois (taux de 80% normal dans ce chenil) ; on ne peut noter aucune différence significative concernant la taille des portées et la distribution des sexes.

Date d'administration	Dose	Durée	Retour en chaleurs	Remarques
Anoestrus				
(75)	2,5mg/semaine	30 semaines		Sur 397 chattes 21 chaleurs dont 2 gestations
(60)	5 mg/j 3 j puis 2,5 mg/semaines		Après la fin du traitement	
Prooestrus				
(94)	2 mg/kg/j	7 j	1-4mois	Gestation et parturition suivantes normales
(25)	2,3mg/kg	24 h avant l'accouplement		Cette dose unique prévient la gestation.
Oestrus				
(48)	5 mg			Arrêt de l'attraction en 6 à 12 h
(44)	5 mg/j 3 j puis 2,5mg/semaine	10 semaines	2 à 24 semaines	Disparition des manifestations de chaleurs.

TABLEAU 7 - Incidence de l'A de M sur le cycle oestral de la chatte.

b/ Chez la chatte (tableau 7)

* En anoestrus.

397 chattes reçoivent 2,5 mg d'acétate de mégestrol per os tous les 7 jours pendant au moins 30 semaines. 21 ont présenté des chaleurs dont deux d'entre elles, suivies de gestation : l'une des chattes fit un foetus mort, 60 jours après la prise de comprimés et une rétention foetale qui provoqua sa mort 40 jours plus tard ; l'autre subit une ovariohystérectomie 65 jours après la prise des comprimés, et donna naissance à 4 foetus sains et vivants.

L'acétate de mégestrol a été utilisé avec succés dans le contrôle de la population des chats harets, difficiles à capturer ; en particulier, 6 femelles de 2 à 13 ans furent traitées pendant 4 mois à la dose de 5 mg/j pendant 3 jours, puis 2,5 mg par semaine. Le traitement fut commencé 1 à 2 semaines après l'accouchement (pas de diminution de lactation et aucune anomalie provoquée chez les chatons). Les femelles entrèrent en phase d'anoestrus. Les chats traités présentent de plus les caractéristiques d'animaux castrés : des individus sauvages et maigres prennent du poids et deviennent accessibles. L'emploi de l'A de M. se révèle donc être une méthode lente mais efficace (60).

* En prooestrus.

38 chattes en prooestrus reçoivent 2 mg/kg/j pendant 7 jours, ce qui entraîne une suppression de l'oestrus et du désir de s'accoupler pendant 1 à 4 mois ; les gestations et parturitions suivantes sont normales (94).

Des chattes sont accouplées à un mâle 24 heures après l'administration : une seule dose de 2 à 3 mg/kg prévient la gestation (25).

* En oestrus.

On administre à une femelle en chaleurs depuis 24 heures (réceptivité totale et accouplements multiples) une fois 5 mg d'A. de M ; on obtient ainsi un arrêt de l'attraction en 6 à 12 heures et une inhibition de gestation 15 fois consécutives dans cette expérimentation ; en cas d'oubli de l'administration du comprimé, la chatte a une gestation normale (48).

126 chattes (44) en période de chaleurs, reçoivent 5 mg/j. pendant 3 jours puis 2,5 à 5 mg une fois par semaine pendant 10 semaines. Elles sont tenues loin des mâles les tout premiers jours. 88% montraient des signes de chaleurs depuis au moins 3

Symptômes	Avant traitement	Après traitement
Vocalisation	75%	1 seule chatte
Position d'accouplement	60%	2 chattes
Roulement au sol	69%	1 seule chatte
Attrait par le mâle modéré : intense :	47% 35% 12%	à 1 semaine à 10 semaines 3 chattes/105 1/87 0 /105 0/87
Modifications psychologiques	10%	à 1 semaine à 10 semaines 4 chattes 1 chatte

TABLEAU 8 - Incidence de l'A de M. sur l'extériorisation des chaleurs de 126 chattes (44).

jours. Le traitement fut considéré comme réussi pour 125 des chattes : on obtint une disparition des signes de chaleurs en 2 jours (8%), 3 jours (33), et 5 jours (33%) et un adoucissement chez 41% dans les 3 premiers jours (Tableau 8). 74% étaient en anoestrus le 5ème jour, 92% le 7ème jour.

Une dose de 5 mg par semaine maintient une chatte en anoestrus. Le retour en chaleurs après l'arrêt du traitement survient au bout de 2 à 24 semaines (en moyenne 1 à 3 mois).

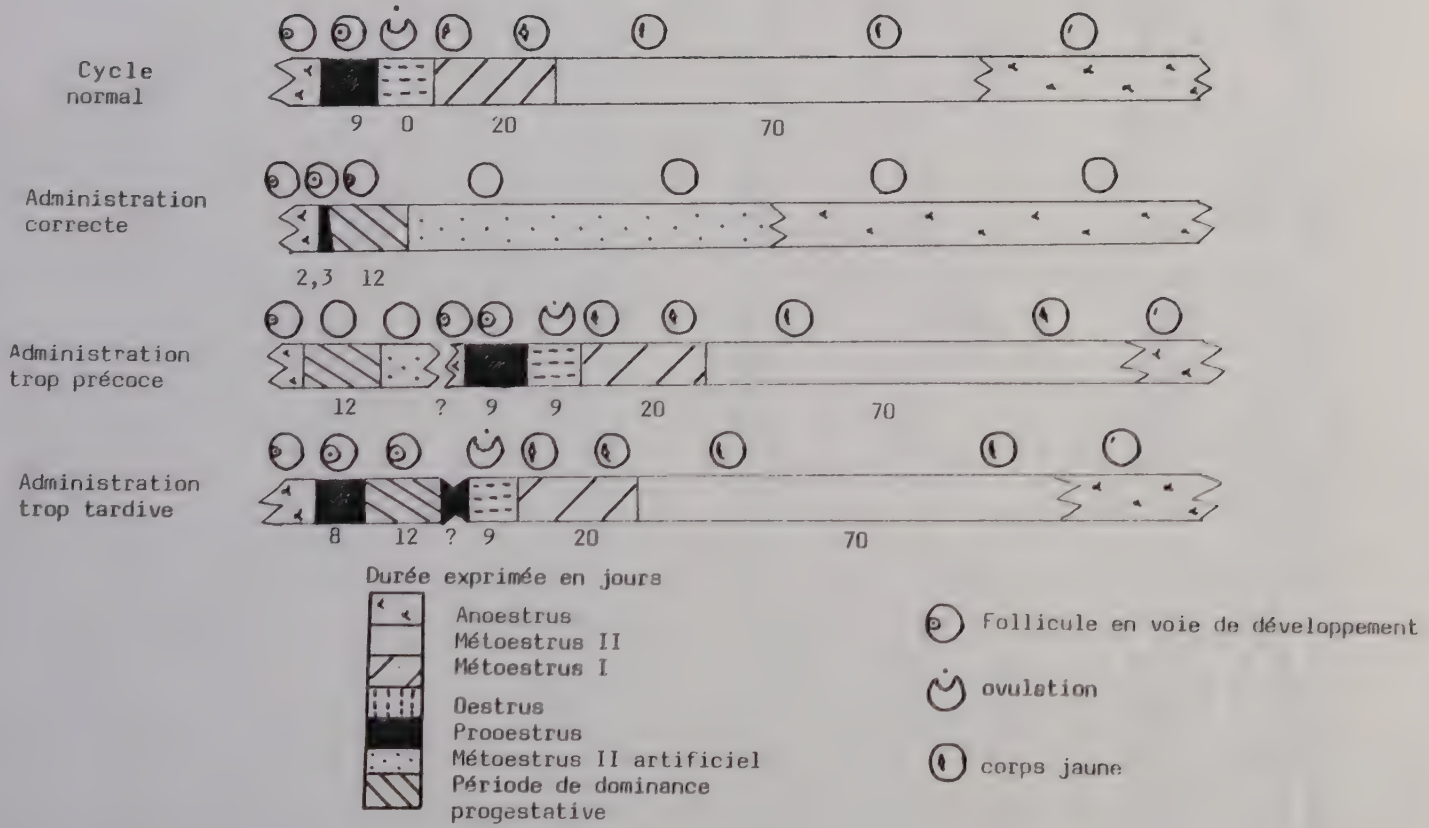


Figure 7 - Incidence du moment d'administration de l'acétate de mégestrol sur le déroulement ultérieur du cycle chez la chienne.

c/ Discussion

L'acétate de mégestrol apparaît donc doué de propriétés antiovulatoires très puissantes et d'une inocuité intéressante : c'est ainsi que, lorsqu'une femelle en traitement s'accouple, soit la dose reçue est suffisante pour bloquer l'ovulation et donc la conception, soit elle est insuffisante, mais le déroulement ultérieur de la gestation et de la parturition n'est pas troublé. Il est malgré tout déconseillé d'administrer le médicament au cours de la gestation. Il n'a par ailleurs aucune incidence sur la reproduction ultérieure.

Comme les autres progestatifs, il agit en bloquant l'axe hypothalamo-hypophysaire ce qui se traduit par un arrêt du développement des follicules ovariens. On peut intervenir soit pendant l'anoestrus, ce qui revient à prolonger celui-ci de plusieurs mois, soit pendant le prooestrus :

- on procède alors à un blocage de la croissance folliculaire peu avant l'ovulation, suivi d'une régression des follicules qui reviennent à un état quiescent en attendant une nouvelle relance hypothalamo-hypophysaire. En fait, le cycle oestral est raccourci et il faut prévoir un retour en chaleurs avancé de 4 à 6 semaines pour la raison suivante :

- les jours restants de prooestrus, plus les jours d'oestrus et la période de métoestrus où les corps jaunes sont actifs sont remplacés par environ 12 jours de dominance progestagène.

- le metoestrus II est remplacé par un métoestrus artificiel induit

- la durée de l'anoestrus est inchangée.

Le raccourcissement est effectivement plus important chez les chiennes qui présentent un prooestrus, oestrus ou metoestrus allongé ; il est aussi proportionnellement plus grand chez les chiennes à cycle raccourci (figure 6).

Mais si l'on intervient un petit peu trop tôt (dans les journées précédant le début du prooestrus), on risque d'obtenir une régression folliculaire temporaire et, après une période de métoestrus artificiel réduite, un nouveau développement des follicules qui s'accompagnera d'un oestrus; d'autre part, si l'administration débute en fin de prooestrus, le blocage de la croissance folliculaire ne s'accompagnera pas de régression et cessera au bout d'une courte période ; les follicules achèveront alors leur maturation et donneront lieu à une ovulation ; (c'est ce que l'on appelle l'oestrus-rebond) (figure 7). Il est important de noter que, dans les

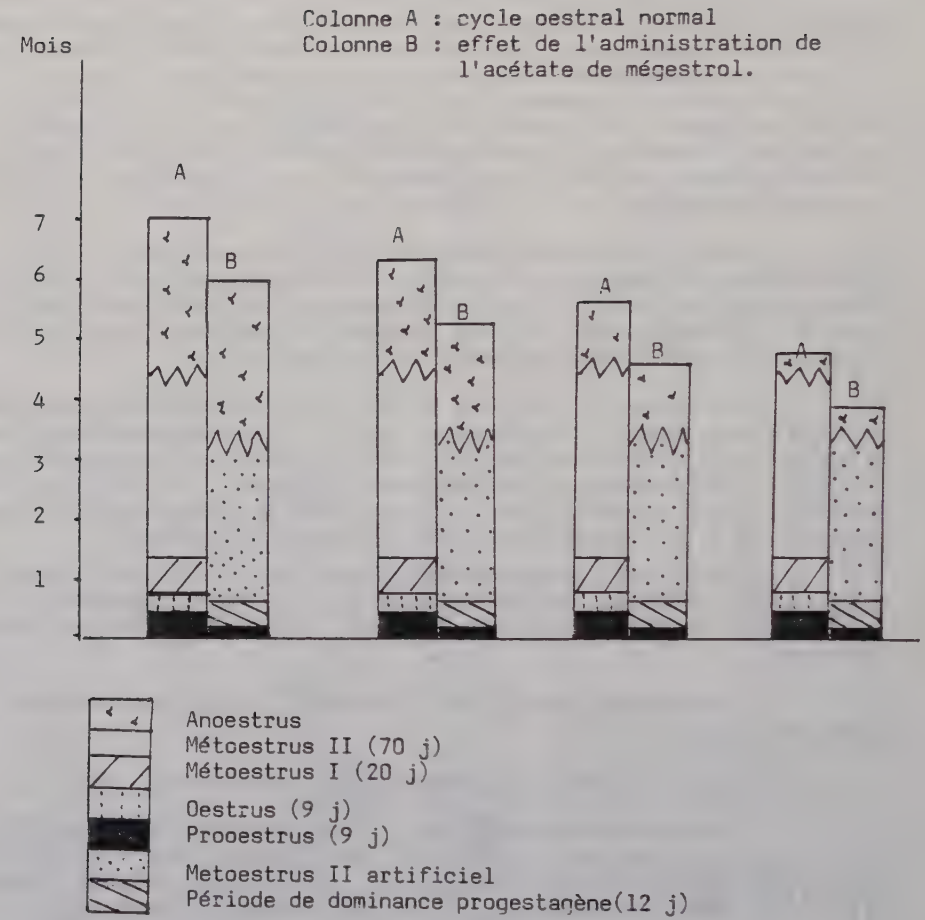


Figure 6 - Prévision de retour en chaleurs après un traitement correct en prooestrus.

deux cas, les chaleurs peuvent être fécondantes.

Enfin l'élimination des chiennes présentant de trop importantes variations de cycle (anomalie ou raccourcissement) ainsi que des chiennes diabétiques doit être systématique.

Référence	Dose mg/kg/j	Durée d'administration	Conséquences Observation
4	0,1 puis 0,25	15 mois 17 mois	Hyperplasie de l'endomètre
7	0,55	150 jours	Hyperplasie de l'endomètre chez une chienne sur 2, régression spontanée totale après l'arrêt
4	2	64 j	Hyperplasie de l'endomètre
4	2	32 j	Pas de lésion
4	6	16 j	Pas de lésion

TABLEAU 9 - Incidence de la dose et de la durée d'administration de l'A de M sur l'apparition d'une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre chez la chienne.

2.2.- Incidence sur l'appareil génital.

a/ Sur l'utérus.

Chez la chienne, l'apparition d'une hyperplasie glandulo-kystique est essentiellement liée à la durée d'administration, comme le montre le tableau 9 ; ceci est confirmé par la figure 8 qui détermine les risques de métropathie chez la chienne en fonction du dosage et de la durée d'administration. Aux doses préconisées, les risques de pyomètre sont évalués à 0,8% lors d'une interruption d'oestrus (12), et seraient inférieurs lors d'une prévention (incidence de 0,6% pour l'ensemble des cas (105)). Cette grande sûreté en particulier pour le premier cas peut s'expliquer ainsi (12) : on sait que la lice est sensible à l'influence progestative prolongée, en particulier, l'incidence croissante de l'hyperplasie spontanée de l'endomètre avec l'âge suggère que les effets de la progestérone sur les glandes endomètrales peuvent être cumulatifs. Or, après l'administration orale d'acétate de mégestrol pendant le prooestrus, les corps jaunes ne se développent pas ; donc la période d'influence progestative sur l'appareil génital peut être plus courte que chez la lice qui poursuit son cycle normalement. On a vu d'autre part que chez les chiennes qui développent spontanément un pyomètre, on trouve presque invariablement des corps jaunes sur les ovaires et on leur attribue une part importante dans l'étiologie de l'affection. Donc, en réduisant l'effet progestatif à long terme sur l'utérus (lors de suppression d'oestrus, la période d'influence progestative due à l'acétate de mégestrol est de 12 jours cf. infra), l'administration d'acétate de mégestrol pourrait réduire l'incidence de pyomètre, contrairement aux agents progestatifs de longue action.

Dans notre expérimentation, nous avons observé l'apparition d'un pyomètre, chez une chienne de 3 ans et demi, au cours d'un traitement de prévention d'oestrus ; cette femelle présentait des irrégularités de cycle sexuel et n'aurait pas due être retenue pour cette étude.

Chez la chatte, on assiste relativement plus fréquemment à l'apparition de pyomètre : en effet, la raison invoquée ci-dessus ne vaut pas pour la chatte qui subit peu d'influence progestative, au cours de son cycle normal ; d'autre part, l'utilisation d'acétate de mégestrol lors d'affections cutanées est en général de longue durée et des pyomètres ont été signalés aux dosages suivants :

- 2,5 à 5 mg/	14 jours	(73)
- 5 mg/semaine	2 ans au moins	1 cas (73)
- 5 mg/semaine	6 mois	1 cas (101)
- dose non précisée	4 mois	1 cas (28).

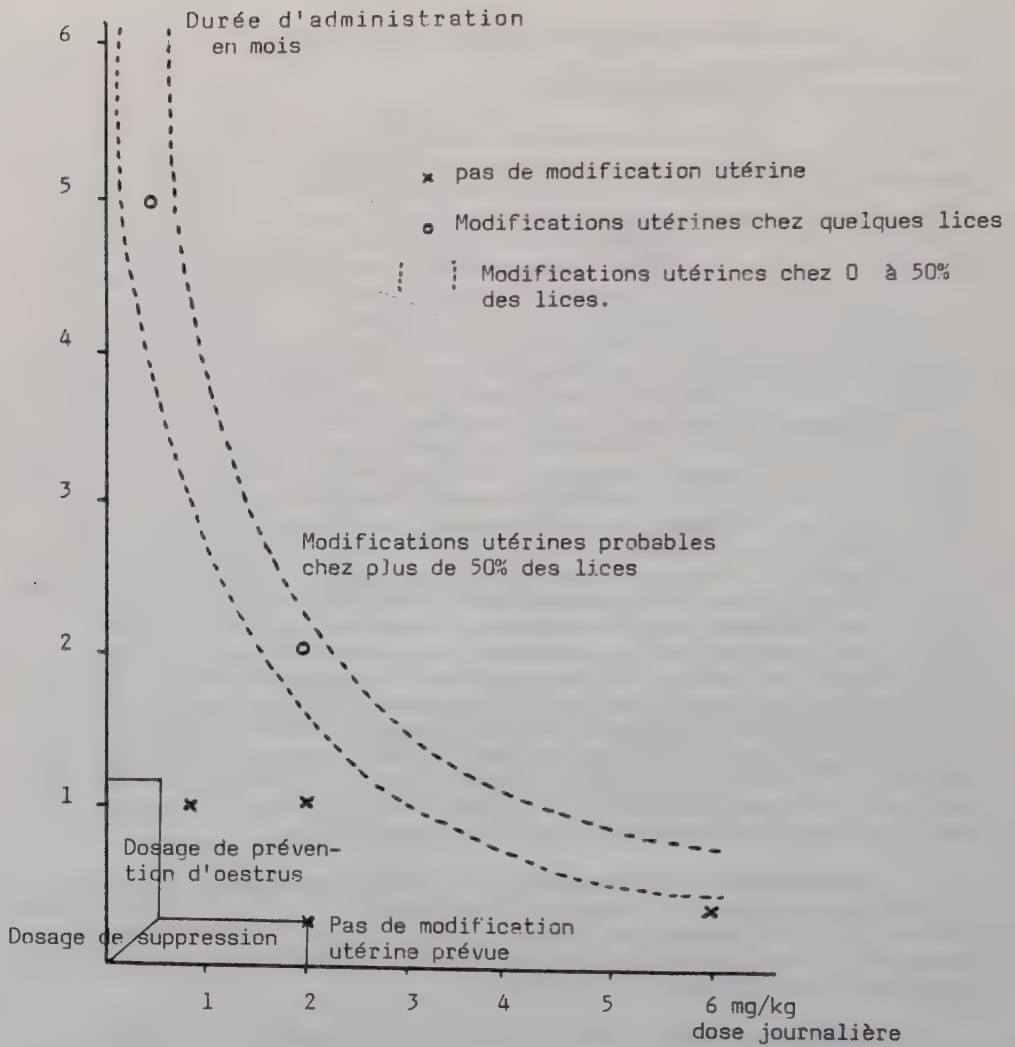


Figure 8 - Courbe de sécurité pour le dosage de l'A de M chez la chienne. (d'après AUSTIN et EVANS (1972)).

La grande élasticité des résultats suggère l'intervention d'une sensibilité individuelle ; c'est pourquoi il est recommandé de pratiquer une hystérectomie quand on entreprend un traitement de longue durée sur une chatte.

C'est ainsi que, dans notre expérimentation, s'est présenté un cas de pyomètre chez une chatte de 6 ans, traitée depuis deux mois pour une neurodermatose ; par contre, nous avons réalisé en prévention, une hystérectomie sur une autre femelle, de 6 ans, traitée depuis 9 mois : macroscopiquement, et microscopiquement, l'utérus était tout à fait normal.

c/ Sur la mamelle

Il est reconnu que l'A de M agit au niveau de l'hypothalamus sur la mamelle : à petites doses, il stimule la lactation et à grosse dose, il l'inhibe (72).

* Chez la chienne (figure 9).

Avec une posologie de 0,10 et 0,25 mg/kg/j on observe un gonflement mammaire à partir de la 4ème semaine dans 50% des cas, à partir de la 6ème dans 100%. Une sécrétion lactée apparaît à 20 semaines avec 0,25 mg et à 12 mois avec 0,10 mg. On a noté l'apparition d'un nodule au 18ème mois avec 0,25mg et au 24ème avec 0,10 (102). Dans une autre expérimentation (69), avec 0,25 mg/kg/j, on n'a rencontré de nodule qu'à partir du 22ème mois de traitement : au bout de 2 ans d'observation, 2 chiennes sur 20 présentaient un nodule de 1 à 2,5 cm de diamètre, 40% des nodules mentionnés pendant cette période étant seulement transitoires. Ces nodules appartenaient au groupe des tumeurs mammaires bénignes mixtes, entité distincte qui représente 66% des néoplasmes mammaires chez le chien (rare par contre chez les autres animaux domestiques et de laboratoire ainsi que chez l'homme) (69).

Aux doses préconisées pour la prévention ou la suppression de l'oestrus de la chienne, on ne note que quelques cas de gonflement mammaire (12) et de lactation légère, très passagers (105) et aucune augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires (105).

* Chez le chat.

On a reporté 5 cas d'hypertrophie non néoplasique de la glande mammaire (42) (2 mâles et 3 femelles castrés) qui avaient reçu de l'A de M pendant 14 mois à 5 ans, avec une prise totale de 320 à 625 mg : la lésion ne concernait qu'une ou deux des glandes et évolua lentement. Cette hyperplasie mammaire, (à différencier d'un néoplasme mammaire de pronos-

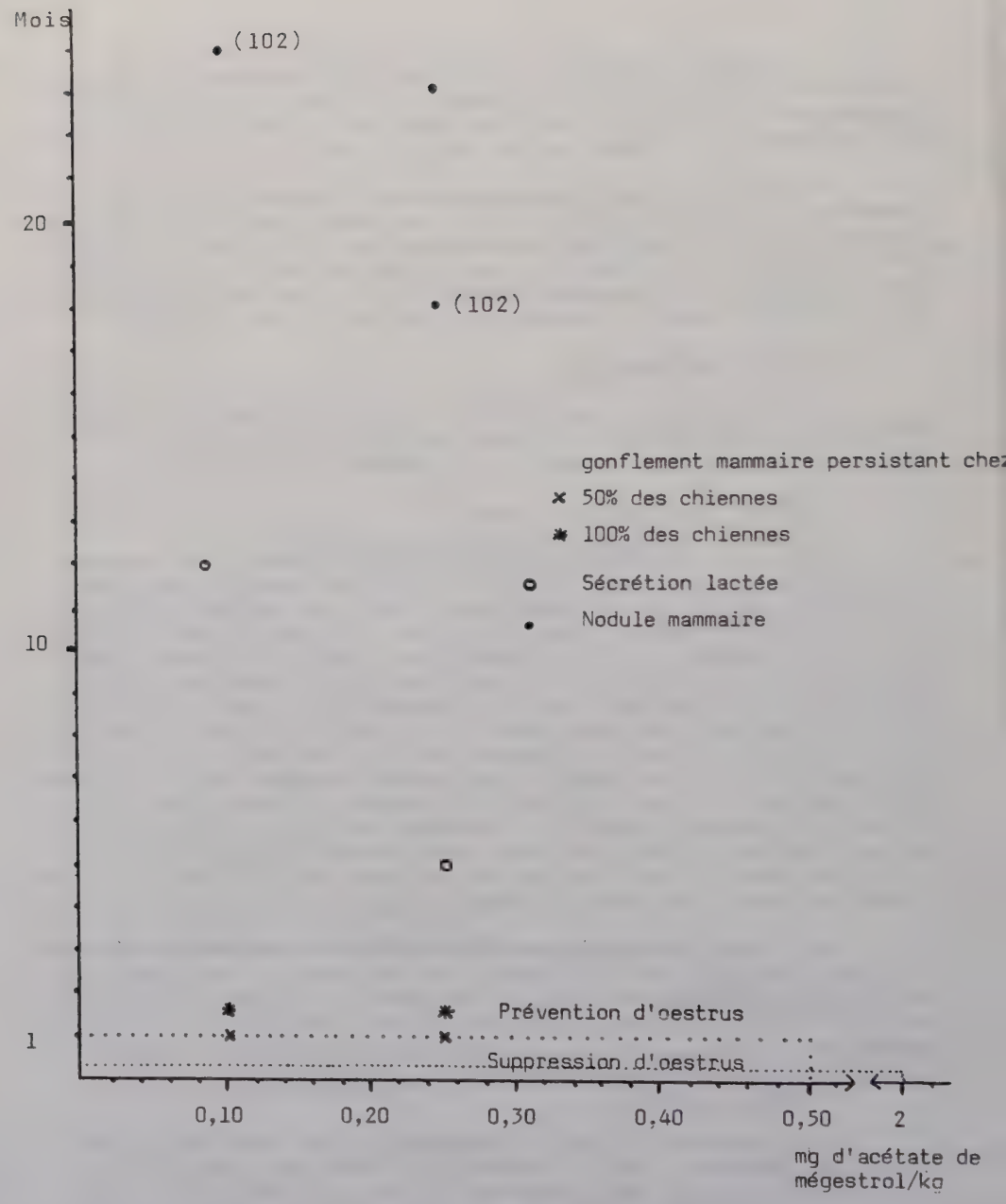


Figure 9 - Incidence de l'acétate de mégestrol sur la mamelle de la chienne (69) et (102).

tic défavorable) semble être une séquelle peu commune de l'administration d'A de M (environ 6%) (40). Du point de vue néoplasmes, 2 cas d'adénocarcinomes de la mamelle, avec métastase néoplasique dans les reins et la paroi utérine, sont décrits (94) sur des chattes de 9 et 10 ans qui avaient reçu 2 mg/kg/j pendant 7 jours, il est difficile d'interpréter ce résultat étant donné l'âge des individus traités.

2.3.- Effets secondaires.

On sait que l'A de M est absorbé par des cellules-récepteurs du système limbique, ce qui produit un changement dans le comportement sexuel de l'animal ; mais l'action d'une substance est rarement spécifique et l'A de M est parallèlement responsable de modifications (faim, soif, sommeil, métabolisme des hydrocarbones...) et de changements du comportement social associés à une altération de la fonction hypothalamique (72) ; ceci est confirmé par les observations faites par les utilisateurs.

Il faut d'abord noter que les comprimés d'A de M. (du moins sous la présentation Ovarid) se révèlent appétents dans 90% des cas chez les chats, ce qui rend leur administration particulièrement aisée ; la plupart des chiennes semblent également l'apprécier comme une friandise. Ceci s'est trouvé amplement confirmé dans notre expérimentation.

Les effets secondaires imputables à l'administration d'A de M. semblent se manifester dans moins de 10% des cas (105) ; ils apparaissent surtout si l'on utilise des doses inappropriées et dès l'arrêt du traitement, ils régressent spontanément et totalement.

Chez le chien, on note essentiellement une apathie, un accroissement de l'appétit qui peut s'accompagner d'un gain de poids avec augmentation de taille de l'abdomen (93). L'obésité peut s'expliquer d'après PEMBERTON (72) de quatre façons :

. par un effet direct du médicament sur le centre de la faim et de la satiété dans l'hypothalamus

. par une diminution de l'excrétion du sodium par le rein avec rétention de sodium et d'eau (action presque nulle pour l'A de M).

. par une altération du métabolisme des hydrocarbones (faible activité glucocorticoïde de l'A de M.)

. par une diminution de l'activité physique et mentale.

URKER (1970) a émis l'hypothèse que ce gain de poids était imputable à la sensibilité de l'espèce canine à l'hormone de croissance.

Chez les chats, on note une augmentation de l'appétit dans 25 à 33,6% des cas (40)(73), avec parfois prise de poids importante, et une réduction de l'appétit dans 6 à 10% des cas (73)(40) ; dans 20% des cas, le chat est déprimé, léthargique ou inactif (40). On observe parfois une pseudogestation (45), du prurit (94), une respiration difficile (45) ; on note souvent un épaississement du pelage (75)(73).

Plusieurs observations font mention d'un changement de caractère chez les chiennes (105) et les chats : les animaux nerveux deviennent plus calmes : ceci est particulièrement net chez les chats traités pour des dermatoses qui ont souvent, aux dires du propriétaire, un mauvais caractère et qui, lors de l'administration d'acétate de mégestrol, se montrent beaucoup plus sociales (75)(3). Dans 2,5% des cas (73) il y aurait une recrudescence de l'agressivité. Dans le cadre de notre expérimentation, plus des trois-quarts des propriétaires ont signalé spontanément une amélioration du caractère de leur animal, pendant le traitement.

Plusieurs cas de diabète déclenché en cours de traitement sont mentionnés sans qu'il soit possible de déterminer la part de responsabilité de l'acétate de mégestrol, il est malgré tout plus prudent de s'abstenir lorsqu'on connait ou que l'on suspecte un diabète (75).

3 - LE CONTROLE DES CHALEURS PAR L'ACETATE DE MEGESTROL.-

3.1.- Chez la chienne.

a/ Prévention des chaleurs.

La posologie recommandée est bien inférieure à la marge de sécurité (tableau 9).

Le dosage normal est :
0,5 mg/kg/j pendant 32 jours.

L'administration doit commencer au plus tard 7 jours avant le début présumé des chaleurs (12) et même plutôt 14 jours avant. Si les chaleurs commencent en cours de traitement, il faut adopter la posologie de suppression d'oestrus. Le pourcentage de succés, c'est-à-dire : la non-réapparition de chaleurs pendant le traitement, est de 97% (12). Il est recommandé de ne pas administrer ce traitement plus de 2 fois par an afin d'éviter d'éventuelles modifications utérines(105).

Par contre, on peut poursuivre par l'administration de :
0,1 à 0,2 mg/kg 2 fois par semaine pendant au plus 4 mois ; on devrait alors laisser la chienne présenter un oestrus avant de recommencer.

Le délai de retour en chaleurs est impossible à établir puisqu'il dépend du stade d'anoestrus où l'administration a commencé. Cependant, on estime que l'oestrus apparaît environ 4 mois après la fin du traitement et certainement avant 6 mois. Mais, quel que soit ce délai, on peut pratiquer une suppression de l'oestrus puisqu'une chienne ne manifestera pas de signes de prooestrus avant d'avoir éliminé toute la quantité de progestatif administré antérieurement.

Il n'y a pas d'inconvénient à prévenir les premières chaleurs d'une lice.

En pratique (tableau 10) la difficulté majeure réside dans le fait que les propriétaires donnent trop peu de renseignements sur le cycle de leur chienne. Sur les cinq cas de l'expérimentation, les deux échecs rencontrés sont survenus sur des chiennes à cycle anormal :

Cas nº 1 : il s'avère que la chienne avait un cycle court ; elle est en effet revenue en chaleurs cinq mois plus tard. Il aurait fallu éventuellement mettre en oeuvre un traitement de suppression d'oestrus.

Race de la chienne	Date d'administration (avant la date présumée)	Remarque	Résultats
1 Caniche moyen 2 ans - 14 kg	1 mois		2-3jours après le début des chaleurs.Arrêt du traitement.
2 Berger Allemand 3 ans ½ -26 kg	1 mois	cp*appétents appétit	15 jours plus tard,pyomètre : hystérectomie.
3 Montagne des Pyrénées 2 ans - 40 kg	1 mois	cp appétents	Prévention de l'oestrus
4 Terre Neuve 2 ans, 35 kg	15 jours	cp appétents poids appétit abattement	Au moment de la date présumée des chaleurs,quelques écoulements vulvaires (2 jours) La chienne n'attire pas les mâles.
5 Même chienne 3 ans	15 jours	idem	Aucun attrait pour les mâles

TABLEAU 10 - Prévention d'oestrus chez la chienne - Expérimentation.

Cas n° 2 : Cette chienne avait jusqu'à présent des chaleurs rapprochées (tous les 4 mois) et de longue durée. Le traitement a été entrepris après une gestation avec mise-bas normale, il est probable que le cycle s'était allongé et que la prévention a été effectuée trop tôt.

Dans les autres cas, le traitement s'est révélé efficace et les propriétaires se sont déclarés pleinement satisfaits et prêts à recommencer. L'administration quotidienne pendant 32 jours est d'autant moins fastidieuse que les chiennes consomment les comprimés comme des friandises.

Pour établir l'incidence d'un tel traitement sur le poids, on a administré de l'A de M à la posologie de prévention d'oestrus (0,5 mg/kg/j 32 jours) à deux chiennes Beagle recevant la même quantité d'aliment avant et pendant le traitement: leur poids n'a pas varié :

	J1	J32
Utina	10,6 kg	10,7 kg
Ureza	10,8 kg	10,6 kg

TABLEAU 11 - Incidence du traitement de prévention d'oestrus sur le poids chez la chienne.

L'augmentation de poids fréquemment mentionnée dans les observations et par les auteurs, semble donc, à ce rythme et cette durée d'administration, uniquement liée à l'appétit : en restreignant momentanément l'animal (comme cela devrait se pratiquer plus souvent), on doit pouvoir aisément éviter cet inconvénient.

b/ Suppression des chaleurs.

La posologie normale est de 2 mg/kg/j pendant 8 jours, l'administration commençant pendant les 3 premiers jours de prooestrus, lorsqu'on note à la fois un écoulement de sang et gonflement de la vulve (24)(29).

Les résultats obtenus en général sont les suivants :

- succés (interruption de l'oestrus) : 92% (12)
- diminution de l'écoulement de sang et du gonflement de la vulve en 3 à 4 jours (arrêt total dans 91 et 82% des cas (105).

- parallèlement, on note une diminution de l'attraction des mâles; de toutes façons, en cas d'accouplement, la chienne ne peut pas être fécondée si l'administration du médicament est correcte (105).

Certains auteurs déconseillent d'intervenir pour les premières chaleurs d'une chienne, il est vrai que les signes de prooestrus ne sont alors pas toujours nets : parfois un léger écoulement ou un gonflement vulvaire peuvent être notés une semaine ou plus avant le début du vrai prooestrus, ce qui peut faire intervenir trop tôt et entraîner un retour de chaleurs précoce. Une expérimentation a été menée sur 85 jeunes chiennes (8) : en raison des difficultés de datation citées ci-dessus, 15 chiennes revinrent en chaleurs en moins de 2 mois ; par contre, quand l'administration débuta correctement le report des chaleurs fut satisfaisant (entre 2 et 8 mois). Par ailleurs, l'arrêt de l'écoulement de sang et/ou du gonflement de la vulve et un oestrus écourté furent obtenus dans 92% à 100% des cas (contrôlés par des frottis vaginaux).

La figure 8 précice l'incidence du début du traitement par rapport au stade du cycle sur son déroulement ultérieur. Pour commencer le traitement au moment optimal, il faut essayer de bien connaître le cycle sexuel de chaque chienne traitée.

En l'absence de renseignements précis, ou lors d'un prooestrus silencieux (environ 1% des lices (29)) on peut éventuellement mettre en oeuvre un traitement prolongé : 2 mg/kg/j 4 jours puis 0,5 mg/kg/j 16 jours.

Il faut donc respecter les trois règles suivantes :

- attendre l'apparition de l'hémorragie et du gonflement de la vulve pour commencer le traitement

- étudier le cycle oestral de chaque chienne avant de décider du moment d'administration

- effectuer un frottis vaginal en cas d'incertitude.

En Finlande, où l'A de M est utilisé depuis 1966, le respect de ces précautions permet d'obtenir une suppression des signes de prooestrus en 3 à 4 jours avec un retour en chaleurs de 5 à 6 mois (29).

En pratique (Tableau 12) le principal problème réside dans le manque d'informations : et comme la chienne n'était pas forcément en consultation, il n'a guère été possible de pratiquer un frottis vaginal. Les deux chiennes (n° 1 et n° 2) qui présentaient leurs premières chaleurs, ont été traitées trop tard (au moins à partir du 4ème jour de prooestrus, les propriétaires se contredisant fréquemment) et un retour en oestrus s'est manifesté un mois plus tard.

Par contre, chez des chiennes plus âgées (cas n° 2 et 3), l'administration tardive d'A de M, si elle n'a pas arrêté rapidement les manifestations oestrales (multiples saillies) a au moins empêché toute gestation, sans reprise des chaleurs. Dans les autres cas, le traitement a très vite fait cesser les manifestations psychiques du rut et les écoulements ont diminué.

Aucun inconvénient majeur ne s'est manifesté chez les femelles traitées ; la plupart des propriétaires même lors d'échecs, se sont déclarés prêts à recommencer et, en particulier, à se montrer plus attentifs quant aux symptômes. Comme dans la prévention des chaleurs, il est primordial d'éduquer les propriétaires sur le cycle de leur chienne.

Race de chienne	Début du traitement (en cours de pro-oestrus) en jours	Résultats
1 Dogue Allemand 11 mois 40 kg (1° chaleurs)	5	Arrêt des manifestations en 1 semaine. Reprise d'oestrus 1 mois plus tard
2 Epagneul Breton 7 mois 13 kg (1° chaleurs)	4	Persistance des manifestations 8 jours. Attraction des mâles et acceptation les 2 derniers jours.
3 Berger Allemand 4 ans 20 kg	4	Persistance 8 jours avec plusieurs saillies;2 mois plus tard : pas de gestation,parfaite santé
4 Barzoï 3 ans 40 kg	4 omo dification (appétit,poids comportement	Persistance 8 jours,saillie le 5° jour;2 mois plus tard: pas de gestation,parfaite santé.
5 Epagneul Breton 7 ans 10 kg	3	Persistance des écoulements ; la chienne attire mais refuse le mâle.
6 Teckel 9 kg	1	Décongestion de la vulve en 3 jours ; pertes de sang : 4 jours, puis pertes brunâtres: 4 jours. Refus du mâle.
7 Setter Irlandais 2 ans ½ 18 kg	2 cp appétents légère anorexie	Persistance des écoulements 8 jours ; la chienne n'attire ni ne recherche les mâles.
8 Epagneul Breton 3 ans ½ 15 kg	3	Arrêt des manifestations en 3 jours.
9 Epagneul Breton 2 ans 15 kg	4	Arrêt des manifestations en 24-36 h, léger gonflement mammaire persistant (sans signe de la lactation).
10 Barzoï 4 ans 38 kg	1	Arrêt instantané des manifestations, absence totale de nervosité.

* cp : comprimés

TABLEAU 12 - Suppression d'oestrus chez la chienne

Cas n°	Signalement	Durée des chaleurs au moment du traitement	Remarques	Arrêt des manifestations oestrales
1	Européenne 11 mois	36 heures		en 2 jours pendant lesquels la chatte a attiré et recherché les mâles
2	Européenne 18 mois	24 heures	cp appétents	en 24 h. Retour en chaleur 1 mois ½ plus tard : saillie et gestation normale
3	Siamoise 11 mois (1ère chaleur)	24 heures		en 2.3. jours : la chatte n'a ni recherché ni attiré les mâles
4	Européenne 11 mois	plus de 3 jours	↓appétit et poids;abattement	en moins de 48 heures
5	Européenne 5 ans	15 jours		manifestations tout de suite arrêtées
6	Siamoise 2 ans	3 jours	cp très appétents	en 48 h retour en chaleur 1 mois ½ plus tard
7	Même chatte 1 mois ½ plus tard	2ème jour	cp très appétents	en 36 heures

Tableau 13 Suppression d'oestrus chez la chatte

3.2.- Chez la chatte.

a/ La prévention d'oestrus est obtenue par l'administration de 2,5 mg par jour pendant 2 mois ou plus, ou de 2,5 mg par semaine pendant 18 mois à condition de commencer le traitement pendant une période d'anoestrus.

b/ La suppression de chaleurs requiert l'administration de 5 mg par jour pendant 3 jours. En l'absence de la mise en oeuvre d'un traitement d'entretien (5 mg/semaine), l'oestrus réapparaît au bout de 30 à 45 jours.

En pratique (tableau 13) seule l'expérimentation sur la suppression d'oestrus a été menée. Les résultats sont homogènes et très satisfaisants, avec un arrêt des manifestations en 1 à 3 jours et un retour de chaleurs 1 mois et demi plus tard. Beaucoup de propriétaires ont d'ailleurs mis à profit ce répit pour faire ovariectomiser leur chatte.

4 - AUTRES INDICATIONS CHEZ LES CARNIVORES.-

4.1.- En gynécologie.

a/ La gestation ou la lactation nerveuse.

Cette affection se définit comme la reproduction de signes de gestation, et de lactation, en l'absence de conception; elle survient environ 60 jours après l'oestrus. L'étiologie de ce trouble est très mal connue ; il semblerait qu'il y ait un accroissement anormal du taux des oestrogènes dans le sang en même temps qu'un taux de progestérone important mais normal à ce stade du cycle.

On sait que l'A de M inhibe, à fortes doses, la lactation (72) ; il agirait grâce à ses propriétés anti-oestrogéniques qui contrecarreraient le taux élevé d'oestrogènes, et par son effet antigonadotrophique qui inhiberait la sécrétion de facteurs lutéotrophiques stimulateurs de la lactation.

Quoi qu'il en soit, les meilleurs résultats sont obtenus avec la dose de : 2 mg par kg par jour pendant 5 à 8 jours(55).

On assiste à une amélioration en moins d'une semaine dans 80% des cas ; on note entre 10 et 15% de rechute 2 à 3 semaines après la fin de l'administration ; la reprise du traitement semble moins efficace, et il vaut mieux faire appel à des méthodes empiriques. On peut aussi procéder à une prévention de ce trouble en administrant un traitement analogue en tous points à celui de la prévention d'oestrus (l'inhibition de l'ovulation empêche la formation de corps jaune) ;pour plus de sûreté, on peut utiliser le traitement prolongé.

b/ Les tumeurs mammaires oestrogèno-dépendantes.

Elles répondent favorablement à l'A de M ; celui-ci provoque une réduction de taille de la tumeur (certainement grâce à sa propriété anti-oestrogénique), ainsi qu'une diminution de leur irrigation sanguine, ce qui est doublement bénéfique, en particulier pour effectuer une exérèse chirurgicale.

Les doses préconisées sont les suivantes :

2 mg par kg par jour pendant 10 jours ou
3 mg par kg par jour pendant 5 jours, puis 1 mg par kg pendant les autres jours.

c/ La ptose vaginale.

Assez fréquente chez les races brachycéphales (Boxer) elle survient sous l'effet de l'inondation oestrogénique.

Dans les cas accusés, seule une vagino-plastie peut être efficace ; dans les autres cas, on obtient de bons résultats avec l'A de M. (53).

4.2.- En andrologie.

L'A de M. est indiqué dans certains troubles du comportement, en particulier dans l'hypersexualité du mâle ou dans l'agressivité.

D'origine hypothalamique et sévissant essentiellement chez les chiens et les chats confinés en appartement, le satyriasis se traduit par une tendance au vagabondage, une excitation génésique permanente et l'émission fréquente de jets d'urine correspondant, semble-t-il, au désir de l'animal de laisser une "carte de visite" à l'intention des femelles éventuellement présentes dans le voisinage. La miction (et parfois défécation) inappropriée, chez le chat, est plutôt dûe soit à la sélinité (incurable), soit à un problème psychologique (ennui, choc émotionnel) ; le chat urine en s'accroupissant dans des endroits interdits (dessus-de-lit, tapis , vêtement du propriétaire) : l'urine est retrouvée en flaque sur une surface horizontale et non à hauteur de l'urètre, sur un plan vertical, comme dans l'émission de jets d'urine (72). Les individus présentant une hypersexualité sont de plus fréquemment nerveux et irritables, parfois enclins à la destruction et n'arrivent pas à prendre du poids (78).

L'agressivité peut être associée à l'hypersexualité,mais il s'agit d'un phénomène plus complexe. L'agressivité intraspécifique est fréquente chez le chien (dans un groupe, il s'établit automatiquement des relations de dominance), beaucoup plus rare chez le chat (essentiellement en période de rut). L'agressivité extraspécifique (chat vis à vis de la souris) est en général un phénomène d'apprentissage et, le plus souvent, considérée comme normale. Dans les cas d'agressivité vis à vis de l'homme, on distingue les chiens dominants, d'attitude franchement hostile, et les chiens peureux, qui mordent lorsqu'on franchit leur distance-critique de fuite (46) ; dans ce type de problème comportemental, il est essentiel de s'assurer que le propriétaire est capable de dominer son chien (il est illusoire de traiter un chien agressif dont le maître est facilement instable). Il faut tout d'abord apprendre à l'animal à obéir (il est tout particulièrement recommandé au propriétaire de pratiquer lui-même cet apprentissage) ; on a recommandé une ration alimentaire riche en protéines (24%) : l'élévation du taux de sérotonine, neurotransmetteur du cerveau, provoquerait une sédation de l'animal (46).

On peut ensuite mettre en oeuvre un traitement : la tranquillisation se révèle essentiellement utile chez les chiens

qui mordent par peur (on observe une augmentation plutôt qu'une réduction de l'agressivité chez des chiens qui sont fondamentalement dominants et agressifs et dont l'apprentissage a créé des inhibitions vis à vis de l'attaque car l'administration d'un tranquillisant lève justement ces inhibitions). Un autre inconvénient des substances comme l'acétyl promazine est qu'elles inhibent à la fois les centre hypothalamiques de la récompense et de la punition et qu'elles diminuent la réactivité de l'animal dans son ensemble.

Les progestatifs par contre, semblent ne supprimer que les centres de la douleur et de la punition, et laissent le chien gai et sensible encore aux sensations agréables. De plus, la testostérone, qui organise dans le cerveau foetal les cellules responsables d'un seuil d'agressivité plus bas chez le mâle, stimule également l'agressivité chez l'adulte (46) ; or l'A de M est doué de propriété anti-androgène pour deux raisons (72) :

- la testostérone est aujourd'hui considérée comme une préhormone qui doit être transformée en dihydrotestostérone par la 5α-stéroïde réductase pour être active ; les progestatifs étant métabolisés par cette même enzyme, ils réduisent l'activité de la testostérone par compétition.

- d'autre part, il faut rappeler que, chez le mâle aussi, les deux hormones FSH et LH contrôlent la fonction de reproduction : FSH agit sur l'épithélium tubulaire et est responsable de la spermatogénèse ; LH, appelée aussi "Interstitial Cell Stimulating Hormone" (ICSH), intervient sur les cellules interstitielles, donc stimule la production d'androgènes dont le principal est la testostérone. Chez le mâle, LH est libéré en permanence, de façon variable : l'A de M inhibe la libération de LH et donc réduit la production de testostérone. Cette substance est plus efficace dans le traitement de l'agressivité des mâles que le MAP (72) et surtout bien plus que la castration seule qui réduit uniquement le taux de testostérone plasmatique alors que les stéroïdes d'origine surrénale et les hormones gonadotropes ont également un effet direct sur le comportement (72).

Il est difficile de préciser un dosage car chaque individu réagit différemment et il faudra adopter la posologie à chaque cas.

Chez le chien :

Pour l'hypersexualité, on recommande le protocole suivant :

1 à 2 mg/kg/j 7 jours
- en cas d'amélioration, poursuivre avec 0,5 à 1 mg/kg/j 14 jours.

- sinon, administrer : 2 à 4 mg/kg/j 7 jours
  . en cas d'amélioration, poursuivre avec 0,5 à 1 mg/kg/j 14 jours
  . sinon, cesser le traitement.

Dans les autres troubles du comportement, les doses préconisées sont plus élevées (72) :

- Agressivité territoriale excessive : 15 mg/kg/k jusqu'à amélioration réduire de moitié chaque semaine
- Mordeur héréditaire : 15 mg/kg/j jusqu'à amélioration, puis réduire la dose.

- Timidité excessive : 15 mg/kg/j
- Anorexie mentale : 15 mg/kg/j 2-3 semaines.
- Chiot nouveau-venu gémissant la nuit : 15 mg/kg/j 3-4 jours
- Chien qui mord sa queue : 10 mg/kg/j

Il est parfois recommandé d'associer à l'administration orale, d'A de M, une injection sous-cutanée de MAP :

Hyperexcitabilité, chien aboyeur	:	MAP : 10 mg/kg AdeM: 5 mg/kg/j
Chien destructeur	:	même traitement
Chien jaloux et possessif	:	MAP : 10 mg/kg A de M: 15 mg/kg/j

On peut également tranquilliser en plus le chien (Diazepam : 1 mg/10-30 kg) et éventuellement le castrer dans les troubles d'origine purement sexuelle.

Certains problèmes spécifiques des Greyhounds (tentative de morsure des concurrents pendant la course, chien trop timoré pour être dressé...) répondant bien à l'administration de l'A de M pendant 8 jours : facile à ajuster, éliminé très vite en cas de problème de prise de poids, sans danger pour les femelles pendant une si courte période, il se révèle être le médicament de choix pour cette race pourtant délicate.

Chez le chat, on préconise le traitement suivant :

5 mg/j 7 à 10 jours.

S'il doit y avoir un effet, celui-ci se manifeste en moins de 7 jours ; on peut alors réduire la fréquence d'administration à 5 mg tous les deux jours pendant 2 semaines, puis 5 mg deux fois par semaine pendant quatre semaines, puis une fois par semaine... en cas de reprise du trouble, il faut revenir à une fréquence supérieure.

Par contre, avec un dosage de 5 mg/semaine, on obtient en moins de 36 heures un contrôle complet de l'intérêt sexuel et du comportement lié au sexe ; parallèlement, il y aurait une perte du rang social dans un groupe, qui est d'ailleurs repris dès que l'effet du médicament cesse (8 à 10 jours plus tard), alors que la castration du matou n'entraîne pas ce changement de statut social (48).

B - DANS L'ESPECE FELINE : TRAITEMENT DE CERTAINES DERMATOSES ET DE LA GINGIVITE CHRONIQUE.-

Les affections cutanées du chat sont encore mal connues et d'un diagnostic délicat pour le vétérinaire. Ceci est en particulier vrai pour quatre affections : l'eczéma miliaire, l'alopécie endocrinienne du chat, la neurodermatose localisée et le complexe granulome éosinophilique, qui sont souvent plus ou moins confondues et dont le traitement était jusqu'à présent mal maîtrisé. Une autre affection du chat, la gingivite chronique, posait elle aussi des problèmes au praticien Les médicaments de choix étaient jusqu'alors les glucocorticoïdes ; mais la durée du traitement est telle que les effets secondaires de la corticothérapie ne sont plus négligeables, à la longue; de plus, une telle thérapeutique est seulement palliative (45). Depuis la mise à sa disposition des progestatifs, le vétérinaire détient un nouvel atout : bien que leur rôle dans la physiologie et la pharmacologie de la peau soit très mal connu, ces substances interviennent de façon indéniable (26) et donnent, en particulier, des résultats intéressants dans les affections citées ci-dessus. Parmi les progestatifs l'acétate de mégestrol se distingue par son administration aisée et sa grande sécurité d'emploi, associée à une remarquable efficacité.

I - L'eczéma miliaire (dermatite diététique, eczéma du poisson, maladie du chat croûteux, eczéma arénacé dermatite miliaire...).

a/ Définition.

L'eczéma miliaire est l'une des affections cutanées du chat les plus confuses et les moins bien connues, ce qui explique la diversité des appellations, des étiologies et des thérapeutiques suggérées dans la littérature vétérinaire : chaque auteur ne veut en effet attribuer qu'une seule cause à l'eczéma miliaire ; or, il semblerait plutôt que la peau du chat réagisse de la même façon à diverses agressions et que l'eczéma miliaire ne soit en fait que la manifestation de cette réponse commune.

b/ Etiologie.

La maladie est encore appelée "eczéma du poisson" ou "peau du mangeur de poisson" ; en effet, les chats gros consommateurs de poisson blanc semblaient être tout particulièrement prédisposés et l'hypothèse d'une carence alimentaire en biotine, avait alors été avancée. JOSHUA (49) a montré que de nombreux chats disposant d'une nourriture variée et de bonne qualité, étaient également affectés. Comme un défaut d'apport de biotine peut provoquer un eczéma miliaire, JOSHUA (49) a suggéré que certains chats étaient incapables d'utiliser la bio-

tine alimentaire en raison d'une mauvaise absorption intestinale.

La grande proportion de castrés parmi les malades a fait penser à une insuffisance en hormones sexuelles (2) ; mais comme le vétérinaire voit, au cours de ses consultations beaucoup plus de chats castrés qu'entiers, cette différence n'est pas significative ; d'autre part, tout traitement à base d'hormone sexuelle se révèle inefficace.

L'allergie à certains aliments est rare (5% des dermatites allergiques) ; elle peut se présenter sous la forme d'un eczéma miliaire (81). Il semblerait que les chats consommant des aliments préconditionnés soient prédisposés à cette affection.

L'allergie aux puces est, par contre, la plus commune des formes d'allergie cutanée chez le chat, et se traduit cliniquement le plus souvent par un eczéma miliaire. La salive de puce contient plusieurs substances anti-géniques dont certaines sont des haptènes et nécessitent une conjugaison avec le collagène de la peau avant de devenir allergènes. Il existe une réactivité croisée entre la salive de Ctenocephalus felis, Ctenocephalus canis et Pulex irritans (82). L'apparition de la pulicose allergisante est saisonnière en France : elle sévit surtout l'été chez les chats vivant à l'extérieur, alors qu'elle est quasi-permanente chez ceux qui vivent à l'intérieur; ceci tient au fait que les puces exigent pour se reproduire une température relativement élevée. Il n'y a par ailleurs aucune prédisposition de race, d'âge ou de sexe. La recherche des ectoparasites responsables est difficile car la morsure d'une seule puce suffit à déclencher le processus et à provoquer du prurit et un certain degré de dermatite, pendant 4 à 5 jours (82). En général, l'examen du tégument et de la base des poils, montre la présence de ces cristaux brunâtres pulvérulents très caractéristiques que sont les excréments de puce (62).

D'autres étiologies ont été envisagées pour expliquer l'apparition d'un eczéma miliaire : des ectoparasitoses (Cheyletiellose, Phtyriase), des folliculites bactériennes, des parasitoses intestinales, des allergies médicamenteuses et des carences en acides gras (82).

c/ Clinique.

L'eczéma miliaire survient quels que soient l'âge, la race et le sexe du chat, qu'il soit ou non castré. Il se caractérise par une dermatite prurigineuse et papulo-croûteuse d'intensité variable. Les lésions de la peau débutent souvent dans les régions postérieures du dos et de la colonne vertébra-

le, ainsi qu'au niveau de la tête et du cou, mais elles peuvent se généraliser. Le tableau 14 indique la fréquence des diverses localisations enregistrées sur un effectif de 117 malades par HOUDESHELL et co. (45). La lésion primaire est une papule érythémateuse de 1 à 2 mm de diamètre, couverte d'une petite croûte brun-rouge et dépourvue de poils, ce qui se traduit par un éclaircissement du pelage dans les régions très atteintes. La présence de nombreuses croûtelles brunâtres ou rougeâtres d'aspect miliaire donne à la peau un aspect rugueux et sableux au toucher ; c'est d'ailleurs ce qui attire en premier l'attention du propriétaire, et c'est aussi ce qui a valu le nom d'"eczéma arénacé" (62). Le prurit est d'intensité variable, souvent discret : le chat se lèche et se frotte. S'il se gratte, on remarque sur la peau la présence de scarrifications ou de croûtes linéaires qui résultent des coups de griffe, et ce dans les régions que le chat peut atteindre avec ses postérieurs : cou, tête et flancs (66). Certains chats sont atteints d'hyperesthésie, feulent sans raison et présentent une modification de personnalité (82).

L'histopathologie se caractérise par une dermatite subaiguë à chronique, non suppurative, avec des nombres variables de neutrophiles, de macrophages et de monocytes (82).

d/ Traitement.

Il convient en premier lieu d'éliminer les causes possibles : on administrera une nourriture variée et de bonne qualité (en particulier, suppression des aliments pré-conditionnés) ; lors de suspicion d'une carence en biotine, JOSHUA (49) préconise l'injection intramusculaire de 100 µg de cette substance, une fois par semaine. Il faut éliminer les ectoparasites du chat et de son environnement : collier anti-puces si le chat le supporte, poudrage répété de l'animal et de l'endroit où il dort... Certains préconisent également de désensibilier les malades à l'aide d'un anti-gène de puce du commerce (0,025 à 0,50 ml de ce produit en injection intradermique une fois par semaine jusqu'à amélioration) (81), mais les résultats sont assez décevants (106).

Les glucocorticoïdes calment rapidement le prurit et l'utilisation de corticoïdes-retard évite des injections trop rapprochées (environ une toutes les trois semaines) ; un tel traitement doit être en général prolongé et peut présenter un certain risque pour l'organisme.

C'est pourquoi TURNER (95) leur préfère les progestagènes : si leur début d'action semble plus lent à apparaître, l'amélioration obtenue se maintient par contre quand on réduit la fréquence d'administration. C'est ainsi que la progestérone retard (2,2 à 22 mg/kg) ou l'acétate de medroxyprogestérone

Localisation	Nombre de chats*	%
Dorsale	103/117	88
Ventrale	62/117	53
Crâniale	72/86	84
Caudale	36/86	42
Pattes	66/117	56
Corps	54/117	46
Tête	48/117	41

* Cas où les lésions occupaient cette localisation/cas examinés.

TABLEAU 14 - Localisation et fréquence de l'eczéma miliaire (91).

(50 à 175 mg) peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Mais, quelque soit le produit utilisé, l'eczéma miliaire tend à réapparaître deux à six semaines après l'arrêt du traitement, et il est assez probable qu'un chat atteint de cette affection devra être traité toute sa vie (82). Aussi TURNER (95) a-t-il pensé à utiliser l'acétate de mégestrol, du fait de son administration aisée. Or, ce produit s'est révélé à l'usage remarquablement efficace et son utilisation est aujourd'hui préconisée par de nombreux auteurs soit utilisé seul (32)(2), soit associé au début du traitement à des corticoïdes ou des antibiotiques, lors de prurit important, afin d'obtenir une amélioration plus rapide. ASPINALL et TURNER (3) traitèrent avec succès 41 chats, tous castrés, pendant 6 mois à 11 ans, avec le protocole suivant :

- 2,5 mg/j d'acétate de mégestrol jusqu'à obtention d'une très nette amélioration (éventuellement accompagné de l'administration de corticoïdes ou d'antibiotiques au début)
- puis 2,5 à 5 mg par semaine.

HENNESSEY (45) rapporte l'utilisation de ce produit chez 153 chats présentant un eczéma miliaire et dont 76 avaient déjà été traités avec des antibiotiques, des corticoïdes, des fongicides ou des hormones. L'acétate de mégestrol est administré à la dose de 2,5 à 5 mg, 2 fois par semaine jusqu'à guérison complète, suivie parfois d'une dose d'entretien de 2,5 mg tous les 15 jours. Des traitements complémentaires (éradication des puces ou corticoïdes) sont utilisés sur 19 chats seulement. Plus de 90% des malades montrent une guérison complète au bout de 8 semaines de traitement; après la 10ème semaine la rémission des papules, pustules, prurit et érythème est, respectivement, de 96, 100, 95 et 98%.

Dans notre expérimentation (Tableau 15), les résultats obtenus sont dans l'ensemble satisfaisants, d'autant plus qu'il y avait une forte proportion d'animaux qui avaient déjà été traités pour cette affection. Une dose quotidienne de 5 mg était maintenue pendant 6 à 8 jours, puis les administrations étaient progressivement espacées. Lors d'arrêt brutal de la prise du médicament, les récidives furent pratiquement de règle ; dans ces cas de rechute, la reprise du traitement avec mise en place d'une thérapeutique d'entretien a permis d'obtenir une rémission complète et durable.

Cas N° 1 .-

Description.

Une chatte Européenne de 9 ans ½, castrée , douée d'un appétit exagéré et d'un certain embonpoint (5 kg), présente une dermatite miliaire sur la croupe et l'abdomen depuis 3 ans. Un traitement local(non précisé) aurait donné une amélioration passagère.

Cas	Age	Sexe	Lésions		Traitement		Durée de l'observation	Effet à court terme	Récidive	Dose entretien	Effet à court terme
			Ancienneté	Localisation	Précédents résultats	concommittants					
1	9 ans½	Fc	3 ans	croupe ventre	oui (±)	oui	8 mois	++	1 mois	oui	+++
2	4 ans	F	4 mois	train postérieur	non	oui	2 mois	+++	0	non	?
3	5 ans	Mc	2 ans	lombes	multiples (-)	non	8 mois	++	15 j	oui	++
4	6 ans	Fc	4 ans	croupe	oui (+)	non	9 mois	++	1 mois	oui	+++
5	3 ans	Mc	-	tronc cuisses	non	oui	2 mois	++	1 mois ½	non	?
6	11 mois	F	2 mois	cou	non	non	9 mois	+++	0	non	+++
7	8 ans	Mc	2 ans	diverses	oui (-)	oui	1 mois	+++	?	non	?
8	5 ans	M	1 mois	croupe	non	non	2 ans	+++	1 an	oui	+++
9	8 ans	Fc	1 mois	train postérieur	non	non	7 mois	++	2 mois	oui	+++
10	8 ans	Fc	-	dorso-lombaire	non	non	2 mois	++	?	non	?

M = Mâle
F = femelle
c = castré(e)

\- ; aucun résultat
± ; légère amélioration très provisoire
\+ ; amélioration
++ ; très nette amélioration
+++ ; guérison clinique durable (plusieurs mois au moins)

Tableau 15 : Traitement de la dermatite miliaire du chat par l'acétate de mégestrol

Traitement.

- acétate de mégestrol : 5 mg/j 8 jours ; 5 mg/2 j 15 jours ; 5 mg/7 j 15 jours.
- Pommade Inotyol (ND) (oxyde de zinc, oxyde de titane, ichtchyolammonium) 1 fois par jour.
- Bain soufré au Sulfuryl Monal (ND) (soufre) 1 fois par semaine.

Résultats.

Très nette amélioration pendant un mois, suivie d'une rechute progressive. La reprise du traitement avec mise en place d'une dose d'entretien : 5 mg/j 6 jours ; 5 mg/3 j 1 mois ; 5 mg/7 j 1 mois ; 5 mg/15 j, assure une guérison clinique complète (plus de 6 mois).

Cas N° 2.

Description.

Une chatte Européenne de 4 ans, non castrée, présente depuis 4 mois des dépilations accompagnées de prurit sur les membres postérieurs, les lombes et l'abdomen, associées à la présence de puces.

Traitement.

- Acétate de mégestrol : 5 mg/j 6 jours ; 5 mg/2 j 15 jours.
- Cystine lévogyre (trichogène et antiséborrhéique) : 0,5 g/j per os 15 jours.
- Poudre insecticide.

Résultats.

Guérison avec repousse du poil au bout d'un mois.

Cas N° 3.

Description.

Un chat Siamois de 5 ans, castré, présente depuis 2 ans des lésions de dermatite miliaire récidivante, les divers traitements essayés (antibiotiques, corticoïdes généraux ou locaux. anabolisants, protecteur hépatorénal, vermifuge, insecticide externe...) ne donnant au mieux qu'une amélioration passagère. Les lésions (dépilations, croûtes) sont accompagnées d'un prurit important et le chat a très mauvais caractère : irritable, batailleur, insociable) et un appétit très capricieux.

Traitement.

Acétate de mégestrol : 5 mg/j 6 jours ; 5 mg/3 j. 15 jours.

Résultats.

En 2 jours, le prurit cesse (le chat est d'ailleurs plus calme et sociable, il mange beaucoup mieux). Le poil commence à repousser pendant 15 jours, puis on note une tendance à l'aggravation et on recommence l'administration de l'acétate de mégestrol : 5 mg/j 8 jours ; 5 mg/2 j 15 jours ; 5 mg/3 j 1 mois. Les lésions sont stabilisées avec la dose de 5 mg tous les 4 jours. Par contre, l'arrêt de la consommation de croquettes permet d'espacer la prise du médicament à une fois par semaine. A la fin des huit mois d'observation, les lésions (très légère dépilation des cuisses) étaient tout à fait stationnaires .

Cas Nº 4.

Description.

Une chatte Européenne de 6 ans, castrée , présente aux dires du propriétaire une dermatite miliaire depuis l'ovariectomie, sur la croupe et la base de la queue; l'affection récidive tous les étés en s'aggravant progressivement. Des cures de Deltaphilan (ND)(anti-inflammatoire , anti-histaminique), soulagent de manière efficace mais transitoire.

Traitement.

Amélioration spectaculaire pendant un mois, puis rechute progressive. Le traitement est repris et les lésions sont stabilisées avec l'administration de 5 mg trois fois par mois. Une hystérectomie (pour éviter la complication de pyomètre) est pratiquée au bout de 9 mois de traitement : l'utérus est macroscopiquement normal et un examen histopathologique ne révèle aucune lésion.

Cas Nº 5.-

Description.

Un chat Européen de 3 ans, castré, d'un appétit exagéré, présente des lésions de dermatite miliaire sur le tronc et à l'intérieur des cuisses, avec des dépilations symétriques, sans croûtes, associées à un certain prurit.

Traitement.

- Acétate de mégestrol : 5 mg/2 j 10 jours
- Cystine levogyre : 0,25 g/j 15 jours per os
- Choline : 0,25 g/j 15 jours per os
- Alcool camphré en application locale quotidienne.

Résultats.

On note une amélioration pendant la durée du traitement, puis à une rechute progressive ; aucun traitement n'est mis en oeuvre par défection du propriétaire.

Cas N° 6 .-

Description.

Une chatte Européenne de 11 mois, entière, présente depuis 2 mois, de petites dépilations diffuses autour du cou, ainsi que quelques croûtes, avec un certain prurit.

Traitement.

- Acétate de mégestrol : 5 mg/J 6 jours ; 5 mg/2 j 15 jours.

Résultats.

La guérison est complète et durable (9 mois d'observation).

Cas N° 7.

Description.

Un chat Européen de 8 ans, castré, plutôt obèse et d'un appétit exagéré, présente depuis 2 ans et de façon périodique, des dépilations de localisation variable avec un certain prurit Il a été traité contre la gale, puis contre la teigne, sans succès.

Traitement.

- Acétate de mégestrol : 5 mg/j 6 jours ; puis 5 mg/2 j 15 jours.
- Chophytol (ND) (Cynara Scolymus) : 1 dragée par jour pendant 15 jours.
- Inotyol pommade (ND) : une application par jour.
- Bain soufré au Sulfuryl Monal (ND) : une fois par semaine.

Résultat .

Nette rémission des lésions en 15 jours. L'observation ne peut être poursuivie.

Cas N° 8.-

Description.

Un chat Européen de 5 ans, non castré, présente des lésions de dermatite miliaire sur la croupe depuis un mois.

Traitement_.

- Acétate de mégestrol : 5 mg/j 8 jours ; 5 mg/3 j 15 jours.

Résultat.

La guérison est totale pendant un an ; le chat mange mieux et grossit.

De nouvelles lésions apparaissent sous le ventre ; le prurit est important. La reprise du traitement améliore rapidement l'état de la peau, mais la réponse semble plus lente et moins intense: il faut mettre en oeuvre un traitement d'entretien de 5 mg tous les 7 jours pour éviter une rechute.

Cas N° 9.

Description.

Une chatte Européenne de 8 ans, qui a subi une ovariohystérectomie de convenance à l'âge de 3 ans, présente depuis un mois un prurit important en région postérieure associé à une dépilation très nette.

Traitement_

Acétate de mégestrol : 5 mg/g 8 jours ; 5 mg/3 j 15 jours.

Résultat_

La rémission des lésions est spectaculaire, on note une rechute 2 mois après la fin du traitement : celui-ci est repris avec succès ; on diminue très progressivement la fréquence d'administration, sur 3 mois, jusqu'à donner 5 mg tous les 15 jours ce qui maintient une guérison clinique.

Cas N° 10.-

Description.

Une chatte Siamoise de 8 ans, castrée, présente des lésions de dermatite miliaire en région dorso-lombaire.

Traitement

Acétate de Mégestrol : 5 mg/j 16 jours.

Résultat_

Au bout de 8 jours, nette amélioration de la peau.
A la fin du traitement, la guérison clinique est totale ; la chatte n'est plus revue depuis.

2 - Alopécie et dermatite psychogéniques (neurodermatose, syndrome de l'hyperesthésie féline...).

a/ Définition.

Cette affection survient chez les chats quels que soient l'âge et leur sexe, qu'ils soient castrés ou non ; elle serait plus fréquente dans les races Siamoise , Burmese, Himalayenne et Abyssine (4)(82).

b/ Etiologie.

Dans 90% des cas, il s'agit d'une névrose anxieuse provoquée par des facteurs psychologiques tels qu'un changement d'environnement (déménagement, mise en pension ; chat habitué à vivre dehors confiné à l'intérieur ; perte de litière favorite...), ou l'introduction dans le biotope du chat d'un autre animal ou d'une nouvelle personne (un bébé, un conjoint...) (4). La neurodermatose se rencontre d'ailleurs chez les chats anormalement nerveux, comme on en trouve fréquemment dans les races dites prédisposées ; et un sujet atteint de cette affection fait très souvent une rechute à la faveur d'un nouveau trouble émotionnel (66). On a parfois incriminé d'autres étiologies : une affection des glandes anales, un ténia-sis, une ectoparasitose, une urolithiase, des troubles du musculosquelette (arthrite, myosite), des troubles neurologiques la présence d'un corps étranger ou un traumatisme primitif, mais leur incidence est minime.

c/ Clinique.

La neurodermatose se traduit sous deux formes :

- Lors de dermatite psychogénique, les chats sont présentés en raison d'un léchage et d'un mordillement excessifs de la peau, qui provoquent l'apparition d'une lésion unique excoriée. Celle-ci est en général peu érythémateuse en début d'évolution, l'érythème et les complications bactériennes secondaires étant consécutives au léchage (62). Elle est alopécique, ulcérée, rouge, plate ou surélevée, bien délimitée, de taille variable et située à l'intérieur de la cuisse, à la partie postérieure du dos, sur la queue ou sur le flanc (66). On la différencie de l'ulcère éosinophilique d'après trois critères :

Critères	Neurodermatose	Ulcère éosinophilique
Génèse	Le chat crée lui-même sa lésion	
Signes cliniques	Prurit important	En général pas de prurit.
Réponse à la corticothérapie.	Mauvaise	Bonne

- Lors d'alopécie psychogénique, les chats procèdent à un léchage excessif d'une ou de plusieurs régions du pelage. Les lésions se présentent généralement comme une traînée dans le milieu du dos, ou en région périnéale, génitale, abdominale et sur l'arrière des cuisses, localisation analogue à celle de l'alopécie endocrinienne féline. Par contre, les poils dans les zones affectées sont courts et raides, et difficiles à épiler. Chez les Siamois, la repousse du poil dans ces régions est beaucoup plus foncée et la couleur normale n'est rétablie que lors du prochain cycle (82).

- La biopsie de la peau révèle une dermatite non suppurative subaiguë à chronique lors de dermatite psychogénique et une peau normale lors d'alopécie (82).

d/ Traitement.

- Les préparations à usage local ne seraient valables que dans la mesure où la lésion resterait bandée et où le malade ne pourrait se lêcher (51). De même, l'utilisation de topiques au goût repoussant suffit rarement à l'arrêter; toutes les mesures restreignantes, déjà mal supportées par un chat normal, ne peuvent qu'ajouter à l'anxiété d'un sujet nerveusement instable (51).

- Les glucocorticoïdes présenteraient, d'après AUSTIN (4), très peu d'intérêt, ni par voie parentérale, ni par voie locale : le chat se lècherait davantage par vice que par nécessité, et l'élimination du prurit ne suffirait pas à enrayer l'habitude.

- Il est plus judicieux de rechercher la cause psychologiquement responsable et d'utiliser un médicament anti-stress à action centrale ou bien des substances progestatives. Les tranquillisants tels que le phénobarbital (2,2 à 6,6 mg/kg/j

per os), le diazépam (1,25 à 2,5 mg per os) ou la théoridine (1 mg/kg) apportent une bonne amélioration de l'affection. Les progestatifs (progestérone-retard, acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol) donnent également de bons résultats. Quelle que soit la substance utilisée, le traitement doit durer au moins 30 jours, car il est indispensable de casser la mauvaise habitude du chat. L'administration aisée de l'acétate de mégestrol le fait tout particulièrement indiquer; des doses massives peuvent être nécessaires en début de traitement : jusqu'à 10 et 20 mg tous les 2 jours. On peut arrêter le traitement quand les lésions sont guéries, du moins si la cause profonde est connue et corrigée ; dans le cas contraire, il faut parfois administrer une dose d'entretien pendant toute la vie (82).

Notre expérimentation, dans le cadre de cette affection, n'a porté que sur 3 chats, mais l'acétate de mégestrol s'est révélé d'une efficacité spectaculaire, surtout pour les 2 cas de dermatite (tableau 16) :

Cas n° 1.- Dermatite psychogénique.

Description :

Une chatte Siamoise de 6 ans, castrée, a présenté 2 ans après l'ovariectomie une plaque dépilée sur le dos , qui a rétrocédé avec l'application de Bétadine (N.D.) (Polyvidone iodée) et un changement d'alimentation. Un an plus tard, apparaissent plusieurs plaques suintantes et prurigineuses (ventre, coudes, dos et menton) ; l'injection de diéthylstilboestrol associée à l'administration orale de Deltaphilan (N.D.) (Buclizine, prednisone et acide L-ascorbique - anti-inflammatoire, anti-histaminique) entraîne une amélioration spectaculaire pendant 6 mois. Depuis un mois, une nouvelle plaque est apparue : la chatte perd ses poils en grande quantité, se lèche beaucoup, mange très peu et se montre peu sociable.

Traitement.

Acétate de mégestrol : 5 mg/j 8 jours ; 5 mg/3 j 1 mois et demie.

Résultat

On note une très nette amélioration du pelage, de l'appétit et du caractère pendant 3 mois. Lors de la rechute, le même traitement est mis en oeuvre, mais la chatte présente au bout d'une semaine les symptômes d'un pyomètre qui, par suite de la négligence du propriétaire, entraîne la mort 8 jours plus tard.

Cas n° 2.- Dermatite psychogénique.

Description.

Une chatte Européenne de 4 ans, castrée, présente depuis 2 ans, 2 plaques dépilées, rouges, épaissies et suintantes (d'après le propriétaire, la chatte aurait été mordue sur le dos par un matou , alors qu'elle n'était pas castrée, et juste avant un déménagement : la plaie n'aurait jamais cicatrisé depuis).

On réalise l'exérèse chirurgicale des plaques et on prescrit un régime alimentaire sévère (légumes, viande dégraissée) un mois plus tard, plusieurs plaques sont à nouveau apparues, le prurit est démentiel et le propriétaire emmaillote la chatte.

Traitement.

Acétate de Mégestrol : 5 mg/j 8 jours ; 5 mg/3 j un mois.

Résultat.

Au bout d'un mois, toutes les plaques ont cicatrisé et le poil repousse. Une récidive survient 2 mois plus tard ; le traitement est repris avec succès et le propriétaire administre alors une dose de 5 mg dès que la chatte recommence à se lècher (environ tous les 10 jours) ; un tel traitement entretient une guérison clinique pendant toute la période d'observation (6 mois).

Cas N° 3. Alopécie psychogénique.

Description

Un chat Siamois de 8 mois, castré depuis 3 mois, présente depuis l'opération (d'après le propriétaire), une dépilation quasi-totale du postérieur droit depuis la pointe de l'ischium jusqu'au jarret, associée à un certain prurit (le chat lèche fréquemment cette région).

Traitement.

- Acétate de mégestrol : 5 mg/j 6 jours ; 5 mg/2 j 15 jours.
- Cystine
- Choline.

Résultat.

Le poil repousse totalement, au bout de 3 mois.

3 - L'alopécie endocrinienne du chat.

a/ Définition.

Appelée aussi alopécie de castration, ou alopécie gonadique, l'alopécie endocrinienne féline est le trouble cutané d'origine hormonale le plus fréquent. On la rencontre exclusivement chez les chats castrés, et essentiellement chez les mâles (90%). L'âge des chats qui en sont atteints varie entre 2 et 12 ans (moyenne 6 ans) ; il n'y a pas de prédisposition de race (82).

b/ Etiologie.

Elle est encore inconnue. L'explication la plus plausible est une déficience et-ou- un déséquilibre des hormones sexuelles (66) ; en effet, ce trouble se rencontre chez des chats castrés à un âge trop précoce et il répond très bien à une thérapeutique à base d'hormone sexuelle. On n'explique pas pourquoi certains chats castrés trop jeunes font cette affection. KRAL suggère que le cortex surrénal ne produirait pas suffisamment d'androgènes et-ou- d'oestrogènes. L'éventualité d'un hypothyroïdisme a été rejetée (82).

c/ Clinique.

L'alopécie endocrinienne féline se caractérise par une alopécie symétrique et bilatérale qui débute dans les régions génitale et périnéale. Cette alopécie peut s'étendre mais elle épargne la région située en avant du sternum, ainsi que les parties inférieures des membres et la ligne médiane du dos (66). On note un éclaircissement diffus du poil. Il ne s'accompagne généralement ni de prurit, ni de squame, ni d'inflammation. Les poils restant sur les zones atteintes sont secs, fragiles et s'arrachent facilement.

d/ Traitement.

Il consiste en des injections associant androgènes et oestrogènes, ou bien en l'utilisation de progestatifs. La thérapeutique combinant les hormones sexuelles mâle et femelle est plus efficace que l'administration de l'une seule d'entre elles (39). L'injection intramusculaire de testostérone-retard (12,5 gm par chat) et de diéthylstilboestrol (0,625 mg par animal) donne de très bons résultats : 90% de réussite dès la première injection, et près de 100% avec deux injections à 6 semaines d'intervalle, il est malgré tout préférable de renouveler le traitement tous les 6 mois (82).

Les progestatifs sont également très efficaces : la progestérone-retard (2,2 à 22 mg/kg) ou l'acétate de médroxyprogestérone (50 à 175 mg/kg) par voie intramusculaire donne des résultats analogues aux hormones sexuelles : il convient ici aussi de renouveler l'injection tous les 6 mois pour maintenir une guérison clinique. D'après Mc DOUGAL (58), l'acétate de mégestrol donne de meilleurs résultats que la testostérone associée au diéthyl-stilboestrol, avec la posologie suivante : 2,5 à 5 mg par malade une fois par jour ou tous les 2 jours, jusqu'à ce que le poil repousse nettement, suivi d'une dose de maintien de 2,5 à 5 mg une à deux fois par semaine (82).

Les tableaux cliniques des deux cas de notre expérimentation ne sont pas caractéristiques; en particulier, l'amélioration qui a suivi l'arrêt de consommation de croquettes, chez la chatte n° 4, nous a fait suspecter l'intervention d'un problème alimentaire. Toujours est-il que l'acétate de mégestrol s'est révélé efficace (tableau 16).

Cas N° 4.-

Description.

Une chatte Européenne de 6 ans, castrée , et dont le poil n'aurait, d'après le propriétaire, jamais repoussé depuis l'opération (région abdominale), présente depuis 6 mois une extension des dépilations à l'intérieur des cuisses et vers l'avant.

Traitement.

Acétate de Mégestrol : 5 mg/j 6 jours ; 5 mg/3 j 15 jours.

Résultats.

Le traitement stoppe l'évolution de l'affection et la fait même régresser ; une dose d'entretien de 5 mg par semaine permet d'obtenir un état stationnaire ; l'arrêt de la consommation d'aliments secs permet de diminuer la fréquence d'administration à 5 mg tous les 15 jours. Au bout de 6 mois de ce traitement, l'aspect de la malade est redevenu quasi-normal.

Cas N° 5.-

Description.

Un chat Européen de 9 ans, castré, présente depuis 2 mois une alopécie sous le ventre, sur les flancs et le haut des cuisses, mais qui n'atteint jamais la tête, ni la queue, ni la ligne du dos.

Traitement.

Acétate de mégestrol : 5 mg/j 6 jours ; 5 mg/3 j 21 jours.

Résultat.

Lente amélioration. A la fin des deux mois d'observation, les lésions ont totalement régressé.

4 - Le complexe granulome éosinophilique.
(Maladie syphiloïde du chat, ulcère éosinophilique, granulome labial, ulcère cancroïde labial, granulome linéaire, granulome intradermique).

a/ Définition.

Le complexe granulome éosinophilique du chat est l'association de lésions cutanées et buccales.

b/ Etiologie.

Celle-ci est inconnue : on a suggéré l'intervention d'infections bactériennes latentes, de phénomènes allergiques et des traumatismes auto-infligés lors du léchage. Il semble que la langue du chat, véritable râpe, joue un rôle important: l'irritation chronique provoquée par les papilles filiformes linguales pourrait être à l'origine de l'irritation et de l'entretien d'une lésion. D'autre part, grâce à sa langue, le chat pourrait, au cours de sa toilette, étendre l'affection à d'autres régions du corps à partir d'une lésion initiale. Enfin, la contiguité de la canine serait responsable des ulcères labiaux. On a démontré que la transplantation des cellules d'une lésion sur le même animal entraînait le développement d'une lésion analogue mais ne provoquait rien sur un autre chat (82); comme, parmi les germes isolés des lésions (bactérie, champignon ou virus) aucun n'a pu être considéré comme le responsable, on pense qu'il s'agit d'une maladie à médiation immunologique (41) ou du moins un problème de réactivité individuelle à cette forme d'agression, peut-être héréditaire.

c/ Clinique.

Le complexe granulome éosinophilique se présente sous trois formes lésionnelles : l'ulcère éosinophilique, la plaque éosinophilique et le granulome linéaire (80).

* L'ulcère éosinophilique.

Il se rencontre chez des chats de 9 mois à 9 ans (moyenne : 5,7 ans) ; il est trois fois plus fréquent chez les femelles que chez les mâles, il n'y a pas de prédisposition de race(82).

Débutant par une zone érythémateuse surélevée, la lésion s'ulcère rapidement (35); elle apparaît bien circonscrite, alopécique, couverte d'une pellicule luisante d'exsudat, brun-rouge, et s'étend sur 2 x 5 mm à 5 x 7,5 cm. Ses bords sont légèrement surélevés, avec un sphacèle central ; la lésion intéresse le derme et l'épiderme et n'est en général pas associée à de la douleur (82) ; par contre, on note un léchage excessif

(80). Les ulcères éosinophiliques siègent en diverses régions cutanées (cou, région lombaire, partie interne des cuisses) et orales (le palais...) mais 80% sont localisés à la lèvre supérieure : l'"ulcère labial " se forme en général en regard de la canine, d'un seul côté ou des deux,(la convergence des deux lésions peut donner alors une grosse ulcération) (35). Les ulcères de la lèvre sont souvent précancéreux et peuvent évoluer vers un épithélioma spinocellulaire sur la lèvre et sur le nez (62). SCHEK (79) décrit également deux cas d'ulcère éosinophilique au niveau de la muqueuse buccale associés à un processus ostéolytique de l'os maxillaire sous-jacent au palais mou.

Les ulcères éosinophiliques localisés sur le corps pourraient être entretenus par le léchage ; lors de coexistence de lésions cutanées et labiales, la langue servirait d'intermédiaire dans l'initiation d'une lésion secondaire.

L'éosinophilie n'est pas fréquente (82). La biopsie montre une dermatite chronique ulcérative, avec une prédominance de neutrophiles, de cellules plasmatiques et de mastocystes (80). 90% des cas se sont révélés positifs au test d'infection par le virus de la leucémie féline (82).

* La plague éosinophilique.

Elle se rencontre chez des chats de 2 à 6 ans (moyenne : 3,3 ans), sans prédisposition de sexe ni de race.

La lésion est bien circonscrite, alopécique, surélevée,ulcérée, exsudative,de couleur flamboyante, et s'étend sur 4 mm à 7,5 cm de diamètre. Elle est confinée dans l'épiderme et le derme et est associée à un prurit intense.

Les plaques éosinophiliques apparaissent le plus souvent sur l'abdomen et la région postérieure, mais peuvent aussi évoluer sur les pattes, la tête, le cou (80).

L'éosinophilie dans le sang et les tissus est de règle. La biopsie révèle une dermatite subaiguë non suppurative, avec un oedème intracellulaire important (80) et un nombre très élevé d'éosinophiles (82).

* Le granulome linéaire ou granulome intradermique.

Il apparaît chez des chats de 6 mois à 5 ans (moyenne : 1 an) ; il est deux fois plus fréquent chez les femelles que chez les mâles ; il n'y a pas de prédisposition de race.

Il se caractèrise par l'apparition de plaques bien circonscrites, surélevées, fermes, de couleur jaune-rosé, alopéciques et en général de disposition linéaire (2 à 4 mm de large sur 5 à 10 cm de long). Elles sont confinées dans le derme et ne s'accompagnent d'aucun symptôme (80). Elles évoluent préférentiellement sur l'arrière des cuisses (disposition linéaire) et dans la cavité buccale (disposition nodulaire)(82).

L'éosinophilie dans le sang et les tissus est fréquente lors de localisation buccale (82). La biopsie révèle une dermatite granulomateuse avec une nécrose marquée du collagène (80).

d/ Traitement.

Il est classique d'utiliser des préparations antiseptiques faibles du type éosine à 1% en solution aqueuse (62). GUILHON (35) préconise l'emploi de violet de Cristal en solution à 0,5% dans l'alcool à 60° ou la teinture d'aloès : avec 2 applications par jour, il obtient une guérison sans récidive au bout de 15 jours à 3 mois. Parfois, il y adjoint un traitement de terrain (changement d'alimentation, administration d'un désensibilisant...). La gonacrine a également donné de bons résultats. Mais les médicaments topiques sont rapidement ôtés par le patient. On peut utiliser des tranquillisants ; par contre, les carcans sont très mal supportés. Plusieurs observations font mention de la guérison spontanée de certains ulcères éosinophiliques, même graves et chroniques.

L'exérèse chirurgicale ou curettage des lésions a été faite avec des résultats variables, elle entraîne parfois un délabrement important (80). La cryochirurgie est très décevante ; la radiothérapie se révèle beaucoup plus efficace mais présente pas mal d'inconvénients (prix de revient élevé, mobilisation du vétérinaire et du client à chaque séance, risque relatif de contamination...). Les meilleurs résultats (82) sont obtenus avec les corticoïdes qui sont restés très longtemps les médicaments de choix : l'injection intralésionnelle est intéressante pour les lésions isolées, mais il faut en général répéter l'injection 3 ou 4 fois à une semaine d'intervalle, et tranquilliser le chat à chaque séance. Par voie orale et à de fortes doses (1 à 2 mg/kg/j prednisolone) ou bien par voie générale avec des corticoïdes simples ou retard : hydrocortancyl (N.D.) (prednisolone) : 0,6 à 1 mg/kg/j pendant 8 jours, demi-dose les 15 jours suivants ; Dépo-Médrol (N.D.) (méthylprednisolone) : 20 mg, 3 injections à 8 jours d'intervalle, on obtient une bonne amélioration de l'affection. LANE et GRUFFYD (54) ont d'excellents résultats avec l'association de Lincocine (1 ml) et de Bétaméthazone (0,5 ml) pendant 3 semaines. Dans certains cas, on préconise l'utilisation de deux imidazoles : le Lévamisole (5 mg/kg per os, 3 fois par semaine) et le thiobendasole (5 à 10 mg/kg per os, 3 fois par semaine). Il semble que les produits agissent en potentialisant le système immunitaire de l'organisme; ils auraient produit au moins 75% de régression de taille des lésions dans environ 50% des cas traités, au bout de 4 à 6 semaines. Par contre, administrés tout seuls, ils ne peuvent aboutir à une guérison complète (82).

Les progestatifs donnent de bons résultats : la progestérone-retard (2,2 à 22 mg/kg) ou l'acétate de médroxyprogestérone (50 à 175 mg) peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire toutes les 2 semaines. L'acétate de mégestrol semble donner encore de meilleurs résultats (62) (82). BRACEGIRDLE (14) ne l'utilise que chez les castrés et préconise d'administrer 10 à 20 mg par jour pendant quelques jours, après résection chirurgicale des lésions, associé à un traitement antibiotique et corticoïde ; d'après cet auteur, il y aurait une tolérance graduelle à des doses croissantes du produit et, dans les cas sévères, une rechute fréquente après l'arrêt du traitement. De nombreux autres auteurs (59) (90) l'utilisent, par contre, que le chat soit entier ou non, et obtiennent d'excellents résultats alors qu'ils avaient essayé auparavant de multiples traitements, en vain..

Le protocole proposé par SUNDELL (90) est le suivant :
5 mg tous les 2 jours pendant 2 semaines
puis 2,5 mg par semaine jusqu'à guérison des lésions
et 2,5 mg toutes les 2 semaines pour maintenir cet état.

MAC DOUGALL (59) utilise un traitement légèrement différent :
2,5 mg par jour pendant 8 jours
puis 2,5 mg tous les 2 jours pendant 8 jours
et 2,5 mg 2 fois par semaine, pour éviter une récidive.

Notre expérimentation comprend uniquement un cas de plaque éosinophilique (Tableau 16).

Cas N° 6.-

Description.

Un chat Européen de 3 ans, castré, présente depuis 6 mois deux lésions dépilées, rouges, épaissies, prurigineuses et suintantes, sur la face plantaire des postérieurs ; ces plaques ont régressé momentanément avec un traitement local de corticoïdes.

Traitement.

Acétate de Mégestrol : 5 mg/j 8 jours.
Eau de Dalibour faible : 1 application par jour.
Cystine levogyre : 0,5 g par jour pendant 10 jours.

Résultat.

On note une amélioration quasi-totale pendant 6 mois, suivie d'une rechute (absence de traitement d'entretien par suite de la défection du propriétaire).

Cas	Affection	Age	Sexe	Lésions		Traitements		Durée observation	Effet court terme	à Récidive après traitement	Dose d'entretien	Effet à long terme
				Ancienneté	Localisation	Précédents (résultats)	concomittants					
1	D.P.	6ans	Fc	2 ans	Diverses	Oui (++)	Non	5mois	++	1 mois½	Oui	Pyomètre
2	D.P.	4ans	Fc	2 ans	Diverses	Oui (-)	Non	6mois	++	2 mois	Oui	+++
3	A.P.	8mois	Mc	3 mois	Cuisse	Non	Oui	3mois	++	non	Non	+++
4	A.E.	6ans	Fc	4 ans	Abdomen	Non	Non	6mois	++	Non	Oui	+++
5	A.E.	9ans	Mc	2 mois	Ventre, flancs	Non	Non	2mois	++	?	Non	?
6	C.E.	3ans	Mc	6mois	Face plantaire postérieurs	Oui (±)	Oui	8mois	++	6 mois	Non	?

F : femelle
M : Mâle
c : castré(e)

-:aucun résultat
±:légère amélioration , très provisoire
+: amélioration
++: très nette amélioration
+++: guérison clinique durable (plusieurs mois au moins).

TABLEAU 16 - Traitement de l'alopécie et la dermatite psychogéniques (DP, AP), de l'alopécie endocrinienne (AE) et du complexe éosinophilique du chat (CE) avec l'acétate de mégestrol.

5 - La gingivite chronique.

a/ Définition.

Il s'agit d'une affection relativement fréquente chez le chat et extrêmement discutée quant à son étiologie et à son traitement. Elle se traduit par une inflammation intense des gencives, qui s'étend parfois à une partie ou à l'ensemble de la cavité buccale. Extrêmement douloureuse, elle empêche rapidement le chat de s'alimenter.

b/ Etiologie.

La gingivite chronique est souvent due à la consommation exclusive d'aliment en pâtée : la plaque dentaire est un dépôt mou, mat, blanc jaunâtre, très riche en microorganismes, qui s'accumule sur les dents en l'absence de force de frottement. La plaque produit en grandes quantités des enzymes, des catabolites et des toxines qui lèsent les tissus mous ; ceux-ci répondent par une réaction inflammatoire. Le tartre est la transformation de la plaque dentaire en une structure cristalline dure ; l'entartrage progressif des dents repousse les gencives, mais c'est surtout la richesse bactérienne du tartre qui est responsable d'une violente et douloureuse inflammation (61). Cependant, il n'existe pas de corrélation véritablement nette entre tartre et gingivite et il arrive de rencontrer des gingivites chroniques anciennes avec des dents tout-à-fait exemptes de dépôt. On a suggéré l'intervention d'une maladie subclinique débilitante primitive, telle qu'une insuffisance rénale, une hypoprotéinémie ou un abcès méconnu, ou bien celle du virus de la leucémie féline (un grand nombre de chats atteints de gingivite chronique qui ne rétrocède pas à une bonne hygiène dentaire associée à une médication de stimulation de l'organisme, sont positifs au test de la leucémie). On a également mis en cause une carence alimentaire, en biotine, en vitamines, ou une carence hormonale : la gingivite chronique serait plus fréquente chez les castrés (71). On a isolé dans de nombreux cas des bactéries, mais la flore normale de la bouche est riche en germes, et parfois on met en évidence des Flagellés.

c/ Traitement.

Le rôle physique des aliments sur l'accumulation de la plaque puis du tartre dentaire a été étudié par la Carnation Féline Research Center qui a démontré formellement que les aliments mous contribuent en grande partie à ce dépôt, alors que les aliments secs aident énergiquement à conserver la cavité buccale saine (61). De la même manière, de la viande fibreuse coupée en gros morceaux nettoie les dents du chat alors que les bouillies ou les soupes adhèrent à elles. Il faudra donc

donner des conseils sur l'alimentation au propriétaire. La première mesure à prendre, s'il y a lieu, est un détartrage soigneux, avec extraction des dents trop atteintes, suivi de l'administration d'antibiotiques. Certains (71) préconisent l'emploi d'ampicilline, de pénicilline, de sulfadiméthoxine ou d'oxytétracycline (50 mg/j) ; mais il semble tout particulièrement indiqué de recourir à un produit s'éliminant par la salive, tel que la Spiramycine seule (Rovamycine 500 (N.D.)) ou associée au Métronidazole (Rodogyl (N.D.)), ce dernier médicament constituant le traitement de choix lors de mise en évidence de Flagellés.

Dans les cas sévères, on peut supplémenter la nourriture en protéines, vitamines et minéraux ; l'application topique de vitamines A et D semble aussi efficace que leur administration parentérale ; on peut aussi utiliser localement un lyophilisat de Lactobacillus acidophilus en application toutes les deux heures (71).

Les glucocorticoïdes peuvent calmer momentanément l'inflammation, mais, seuls, ils n'aboutissent pratiquement jamais à une guérison complète. Cependant, bon nombre de cas rétrocèdent avec l'association des mesures citées (71).

Un nouveau traitement, associant un stéroïde-retard à l'acétate de mégestrol, donne d'excellents résultats, en particulier sur des cas récidivants ; le protocole préconisé consiste en l'injection intra-musculaire d'acétate de mégestrol : 5 mg/jour pendant 4 jours, puis 5 mg tous les 2 jours. Une amélioration spectaculaire survient en 7 jours ; en général, le traitement doit être poursuivi 2 à 3 semaines pour obtenir une amélioration durable. En fait, certains cas de gingivite guérissent très bien avec du mégestrol seul, mais l'utilisation d'un stéroïde-retard dans les phases initiales du traitement permet de diminuer les doses de départ de mégestrol et d'éviter les rechutes en cours de traitement (103).

Sur les trois malades que nous avons traités (Tableau 17) nous n'avons pas observé de tartre ; nous avons utilisé l'acétate de mégestrol seul, sur 2 chats, et les résultats ont été spectaculaires ; dans tous les cas, un traitement d'entretien (instauré seulement chez les chats n° 1 et 2) s'est révélé nécessaire. Le malade n° 3 avait été d'abord traité avec des corticoïdes-retard et on a constaté une très nette diminution de la réaction aux anti-inflammatoires au fur et à mesure des injections, alors que l'organisme semble pouvoir se déshabituer progressivement de l'acétate de mégestrol.

Cas N° 1.-

Description.

Un chat mâle de 5 ans, castré, souffre de gingivite chronique depuis 2 ans ; les traitements associant une injection mensuelle de Dépomédrol (N.D.) (méthylprednisolone) et l'utilisation locale journalière de Stomamous (N.D.) (anesthésique, anti-inflammatoire et antiseptique) n'a donné aucune amélioration. Le chat éprouve de plus en plus de difficultés à s'alimenter et s'amaigrit.

Traitement.

Acétate de mégestrol : 5 mg/j pendant 6 jours.

Résultat.

Très nette amélioration pendant 15 jours : regain d'appétit, poil redevenu brillant, chat beaucoup plus gai. Lors de la récidive,le traitement est repris à la posologie suivante : 5 mg/j 8 jours ; 5 mg tous les 2 jours pendant 3 semaines ; 5 mg par semaine.

L'amélioration est instantanée et dure au moins 3 mois (durée de l'observation).

Cas N° 2.-

Description.

Une chatte Européenne de 2 ans, entière, souffre depuis six mois d'une stomatite intense. Divers corticoïdes, par voie parentérale, et orale sont essayés, sans succès. La chatte refuse de s'alimenter et reste prostrée.

Traitement.

Acétate de mégestrol : 5 mg/j 15 jours ; 5 mg/3 j 15 jours.

Résultat.

La stomatite régresse totalement pendant 1 mois et demi ; lors de la rechute, de nouvelles injections de corticoïdes sont administrées, toujours en vain, l'inflammation redevient intense. On reprend alors le traitement avec l'acétate de mégestrol: 5 mg/j 8 jours ; 5 mg/3 j 15 jours ; 5 mg/7 jours 1 mois ; une dose de 5 mg tous les 15 jours maintient la guérison clinique pendant au moins 3 mois (fin de l'observation).

Cas N° 3.-

Description.

Un chat Siamois de 9 ans, castré, est atteint depuis un an et demi de gingivite chronique. Les injections de Dépomédrol (N.D.) (méthylprednisolone) le soulagent pendant une période de plus en plus courte (moins d'un mois).

Traitement.

Acétate de mégestrol : 5 mg/j 8 jours ; 5 mg/2 j 8 jours
Dexaméthazone : 0,5 mg/j 6 jours per os.

Résultat.

Nette amélioration en moins d'une semaine et guérison clinique à la fin du traitement.

Une rechute survient 1 mois plus tard ; on administre au chat du Dépomédrol (N.D.) en injection, et, par voie orale, de l'acétate de mégestrol (5 mg/j 10 jours) et du Rodogyl (N.D.) (Spiramycine : 250 mg et métronidazole : 125 mg par jour, 10 jours). Une très grande amélioration s'installe rapidement et pendant un mois. Une nouvelle crise survient alors ; l'injection de Dépomédrol (ND) seul est tentée mais se révèle totalement inefficace et le chat, à la demande de son propriétaire, est euthanasié.

Cas	Age	Sexe	Lésion Ancienneté	Tartre	Traitements précédents (résultats)	Traitements concomittants	Durée Observation	Effet à court terme	Récidive après traitement	Dose d'entretien	Effet à long terme
1	5 ans	Mc	2 ans	Non	oui (-)	Non	3 ans	++	3 semaines	Oui	+++
2	2 ans	F	6 mois	Non	oui (-)	Non	4 mois	++	2 mois	Oui	+++
3	9 ans	Mc	1 an ½	Non	oui ($\overset{+}{-}$)	Oui	3 mois	++	3 mois	Non	Euthanásié

F : Femelle
M : Mâle
c : castré (e)

\- : aucun résultat
$\overset{+}{-}$: amélioration légère et passagère
\+ : amélioration
++ : très nette amélioration
+++ : guérison clinique durable (plusieurs mois au moins).

Tableau 17 - Traitement de la gingivite chronique du chat par l'acétate de mégestrol.

C O N C L U S I O N

-o-o-o-o-o-o-

L'acétate de mégestrol est un stéroïde anovulatoire de synthèse très puissant ; il est administré par voie orale ; dénué de propriétés anti-inflammatoire, gluco-corticoïde ou oestrogénique, il n'a par ailleurs aucun effet sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes et il s'élimine très rapidement de l'organisme, essentiellement par les fécès, sans accumulation dans les tissus. Sa toxicité, comparée à celle des autres progestatifs, est faible : l'apparition de troubles au niveau de l'utérus et de la mamelle est surtout liée à la durée d'administration et les risques, aux doses préconisées pour prévenir ou supprimer les chaleurs, sont très réduits.

L'acétate de mégestrol est donc un progestatif d'une inocuité très intéressante :

- En fin d'anoestrus, il faut administrer, par voie orale :

  0,5 mg par kg et par jour, pendant 32 jours, à la chienne
  2,5 mg par semaine, à la chatte.

  Le report d'oestrus se poursuit plusieurs semaines après la fin de l'administration.

- En début de prooestrus, l'arrêt des manifestations oestrales est obtenu en 24 à 36 heures avec :

  2 mg par kg par jour, pendant 8 jours, chez la chienne
  5 mg par jour, pendant 3 jours, chez la chatte.

L'acétate de mégestrol peut également supprimer les signes de lactation nerveuse, inhiber le développement des tumeurs oestrogéno-dépendantes et réduire certaines ptoses vaginales. Il est aussi indiqué dans certains cas d'hypersexualité et d'agressivité ; il intervient alors en tant qu'hormone anti-androgène.

Enfin, l'acétate de mégestrol est un atout utile dans le traitement de certaines dermatoses (eczéma miliaire, neurodermatose, alopécie endocrinienne et complexe éosinophilique) ainsi que des gingivites chroniques, chez le chat : il donne des résultats très intéressants, à condition de respecter certaines règles :

- le traitement doit débuter énergiquement (par exemple : une dose quotidienne de 5 mg jusqu'à l'obtention d'une nette amélioration des lésions, en général au moins 8 jours).

- il faut ensuite diminuer très progressivement la fréquence d'administration afin de "déshabituer" l'organisme petit à petit.

- il est préférable, pour éviter une récidive à plus ou moins long terme, d'instaurer un traitement d'entretien "à la demande", ceci n'étant possible que si le propriétaire se montre coopératif et qu'il surveille étroitement son animal.

- chez les chattes, il est conseillé de pratiquer une hystérectomie, pour prévenir un éventuel pyomètre, si le traitement risque de durer.

Il est curieux de noter que, alors que l'acétate de mégestrol est à peu près connu dans le domaine de la reproduction, il se révèle par contre énigmatique dans ses autres indications : on ignore totalement quel peut être son mode d'action ; la plupart des affections dans lesquelles il se montre utile sont également d'étiologie inconnue ; enfin, on n'explique pas que cette substance soit efficace uniquement dans l'espèce féline (37).

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire

Professeur TAINTURIER

Vu:P/Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire
l'Assesseur

Professeur CHOU LABIE

Vu : Le Président de la Thèse

Professeur MONROZIES

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 29-4-1981
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIER, et par délégation
LE VICE-PRESIDENT,

Professeur L. LARENG

I N D E X B I B L I O G R A P H I Q U E

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

1 - ANDERSEN (A.C.) ; SIMPSON (M.E.) - The ovary and reproductive cycle of the dog (Beagle). 1 vol, Geron. X, Inc, 1973, 290 p.

2 - ASPINALL (K.W.) ; EVANS (J.M.) - The use of megestrol acetate in the treatment of miliary eczema in the cat - Vet. Rec., 1971, 88, 374.

3 - ASPINAL (K.W.) ; TURNER (W.T.) - Feline miliary dermatitis - J. Small Anim. Pract., 1972, 13, n° 12, 709-710.

4 - AUSTIN (V.H.) - Alopecias of the dog and cat - Mod. Vet. Pract., 1979, 60, n° 1, 35-39.

5 - BELL (E.T.) ; CHRISTIE (D.W.) - The use of progestagens in the control of the canine oestrous cycle - J. Small Anim. Pract., 1971, 12, 375-382.

6 - BERTRAND (M.) ; DESCHANEL (J.P.) - Le contrôle des cycles sexuels chez la vache et la chienne - Econ. Med. Anim., 1970, 6, 1.

7 - BIGBEE (H.G.) ; HENNESSEY (P.W.) - Megestrol acetate for postponing estrus in first-heat bitches - Vet. Med. Small Anim. Clin., 1977, 72, n° 11, 1727-1730.

8 - BIGBEE (H.G.) ; HENNESSEY (P.W.) - Megestrol acetate for postponing estrus in first-heat bitches - Vet. Med. Small Anim. Clin., 1977, 72, n° 11, 1727-1730.

9 - BONNEAU (Marc) - Utilisation des progestatifs chez la chatte - Allassac : imp. Aillot - 51 p - (Thèse : Méd. vét. : Alfort : 1973 : n° 63).

10 - BOUFFAULT (J.C.) - La pilule pour chienne et chatte ? - Bull. Mens. Soc. Vet. Prat. France, 1976, 60, n° 7, 443-447.

11 - BRYAN (H.S.) - Parenteral use of medroxyprogesterone acetate as an antifertility agent in the bitch - Am. J. Vet. Res., 1973, 34, n° 5, 659-663.

12 - THOMAS (T.J.) ; REYNOLDS (H.A.) - Megestrol acetate for postponement in the bitch - J. Am. Vet. Med. Assoc., 1975, 4, 285-287.

13 - BURKE (J.J.) ; REYNOLDS (H.A.) ; SOKOLOWSKI (J.H.) - A 180-day tolerance-efficacy study with mibolerone for suppression of estrus in the cat - Am. J. Vet. Res., 1977, 38, nº 4, 469-477.

14 - BRACEGIRDLE (J.R.) - Skin conditions in cats (correspondence) Vet. Rec., 1976, 98, nº 17, 345.

15 - CATCOTT (E.J.) - Médecine et chirurgie féline - Paris : Vigot Frères, 1970 - 574 p.

16 - CHAINEY (D.) ; Mc COUBREY (A.), EVANS (J.M.) - The excretion of megestrol acetate by Beagle bitches - Vet. Rec., 1970, 86, 287-288.

17 - CHAUMELLE (J.P.) - Utilisation des oestrogènes et des progestagènes chez la chienne - Lyon : impr. Association corporative des Etudiants de Médecine de Lyon, 1973 (Thèse : Méd. vét. : Lyon : 1973 : nº 6).

18 - CHESNEY (C.J.) - The response to progestagen treatment of some diseases of cats. J. Small Anim. Pract., 1976, 17, nº 1, 35-44.

19 - CHRISTIE (D.W.) ; BELL (E.T.) - The use of progestagens to control reproductive function in the bitch - Anim. Breed. Abstr., 1970, 38, nº 1, 1-20.

20 - CHRISTIE (D.W.) ; BELL (E.T.) - Some observations on the seasonal incidence and frequency of oestrus in breeding bitches in Britain - J. Small Anim. Pract., 1971, 12, 159-167.

21 - COLE (H.H.) ; CUPS (P.T.) - Reproduction in domestic animals New York, London : Academic Press, 1959 - 651 p.

22 - COLE (H.H.) ; CUPS (P.T.) - Reproduction in domestic animals - 3º edit. - New York, San Francisco : Academic Press, 1977 - 665 p.

23 - CONCANNON (P.W.) ; HANSEL (W.) ; VISEK (W.J.) - The ovarian cycle of the bitch : plasma oestrogen, LH and progesterone - Biol. Reprod., 1975, 13, nº 1,112-121.

24 - COX (J.E.) - Progestagens in bitches : a review - J. Small Anim. Pract., 1970, 11, 759-778.

25 - DAVID (A.) ; HEDWARDS (K.) ; FELLOWES (P.) ; PLUMMER (J.M.) - Antiovulatory and other biological properties of megestrol acetate :
17 α - acetoxy - 6 methyl pregna 4 ; 6 - diène, 20 - dione (BDH 1298).
J. Reprod. Fert., 1963, 5, 331-346.

26 - DAYKIN (P.W.) - Use and misuse of steroids in canine and feline dermatology - J. Small Anim. Pract., 1971, 12, 425(430.

27 - DUPUCH (S.) - L'ovulation chez la chienne, son inhibition par l'acétate de médroxyprogestérone - Lyon : imp. Delzanno, 1967 - 69 p. (Thèse : Méd. vét. : Lyon : 1967).

28 - ELLIS (C.P.) - Oral progestagens in cats (correspondence)- Vet. Rec., 1975, 96, n° 23, 513-514.

29 - EVANS (J.M.) ; UVAROV (O.) ; VALLIANCE (D.K.) - Hormonal control of the oestrus cycle in the bitch - Vet. Rec., 1969, 85, n° 8, 233-234.

30 - FERNEY (J.) ; DESCHANEL (J.P.) - La neutralisation des cycles sexuels chez la chienne et la chatte - Bull. Soc. Sci. vét. Méd. comp. Lyon, 1973, 75, n° 3, 167-174.

31 - FLECKNELL (P.A.) ; ORR (C.M.) ; WRIGHT (A.J.) - Skin ulceration associated with herpes virus infection in cats - Vet. Rec., 1979, 104, 313-315.

32 - FOWLER (N.G.) ; FOSTER (S.J.) - The use of megestrol acetate in the treatment of miliary eczema in the cat - Vet. Rec., 1971, 88, 374.

33 - GERBER (H.A.) ; JÖCHLE (W.) ; SULMAN (F.G.) - Control of reproduction and of undesirable social and sexual behavior in dogs and cats - J. Small. Anim. Pract., 1973, 14, 151-168.

34 - GRIFFITH ; AMOROSO - Prooestrus, oestrus, ovulation and mating in the Greyhound bitch - Vet. Rec., 1939, 51, 1279.

35 - GUILHON (J.) - Traitement du granulome labial ulcéré du chat. Bull. Acad. vét. Fr., 1951, 24, 147.

36 - GUILLEMIN (R.) - Les hormones hypothalamiques - Paris : Atomes, 1968, vol. 23 - 259 p.

37 - HALLIWELL (R.E.W.) - Steroid therapy in skin disease - In : KIRK (R.W.) "Current veterinary therapy" Small Anim. Pract., 1977, VII, section 6, 541-547 - Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders company, 1977.

38 - HARRIS (T.W.) ; WOLCHUK (N.) - The suppression of estrus in the dog and cat with long-term administration of synthetic progestational steroids - Am. J. vet. Res., 1963, 24, n° 102, 1003-1006.

39 - HARROP (A.E.) - Reproduction in the dog - 1 vol Baillère - Tindall ; London, 1960 - 204 p.

40 - HART (B.L.) - Feline behavior - Fel. Pract., 1979, 9, nº 3, 11-12.

41 - HESS (P.W.) ; Mc EWEN (E.G.) - Feline eosinophilic granuloma - in KIRK (R.W.) "Current veterinary therapy", Small Anim. Pract., 1977, VI, Section 6, 534-537. Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders company, 1977.

42 - HINTON (M.) ; GASKELL (C.J.) - Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy - Vet. Rec., 1977, 100, 277-280.

43 - HOLTKAMP (D.E.) ; GRESLIN (J.G.) ; ROOT (C.A.) ; LERNER (L.J.) - Gonadotrophin inhibiting and antifecundity effects of chloramiphene - Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1960, 105-197.

44 - HOUDESHELL (J.W.) ; HENNESSEY (P.W.) - Megestrol acetate for control of estrus in the cat - Vet. Med. Small Anim. Clin., 1977, 72, nº 6, 1013-1015.

45 - HOUDESHELL (J.W.) ; HENNESSEY (P.W.) ; BIGBEE (H.B.) - Treatment of feline miliary dermatitis with megestrol acetate - Vet. Med. Small Anim. Clin., 1977, 72, nº 4, 573-575.

46 - HOUPT (K.A.) - Clinical behavioural problems : aggression - in : KIRK (R.W.) "Current veterinary therapy" - Small Anim. Pract., 1980, VII, section 9, 841-844. Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders company, 1980.

47 - JÖCHLE (W.) ; ANDERSEN (A.C.) - The estrous cycle in the dog a review - Theriogenology, 1977, 7, 113-140.

48 - JÖCHLE (M.) ; JÖCHLE (W.) - Reproductive and behavioural control in the male and female cat with progestins : long-term field observations in individual animals - Theriogenology, 1975, 3, 179-185.

49 - JOSHUA (J.O.) - The clinical aspects of some diseases of cats - Philadelphia : J.B. Lippincott Co., 1965.

50 - JUTISZ (M.) ; de la LLOSA (M.P.) ; BERRAULT (A.) ; KERDELHUE (B.) - Le rôle des hormones hypothalamiques dans la régulation de l'excrétion et de la synthèse des hormones adénohypophysaires. CNRS, 1970, 927, p. 287 - Colloque national de Neuro-endocrinologie 24-26 IX.

51 - KIRK (R.W.) - Feline alopecias - in : KIRK (R.W.) "Current veterinary therapy" - Small Anim. Pract., 1980, VII, section 6, 490-493 ; Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders company, 1980.

52 - LABRIE (F.) ; BORGEAT (P.) ; DROUIN (J.) ; BEAULIEU (M.) ; LAGACE (L.) ; FERLAND (L.) ; RAYMOND (V.) - Mechanism of action of hypothalamic hormones in the adenohypophysis - Ann. Rev. Physiol., 1979, 41, 555-69.

53 - LAGNEAU (F.) - Utilisation des progestagènes - Econ. Med. anim., 1970, 11, n° 6.

54 - LANE (J.G.) ; GRUFFYD (J.T.J.) - Eosinophilic granuloma in cat (correspondence) - Vet. Rec., 1977, 100, n° 12, 251.

55 - LEFORBAN (Y.) - Action de l'acétate de médroxyprogestérone sur le cycle sexuel des carnivores domestiques. Toulouse : impr. Du Viguier, 1971. (Thèse : Méd. vét. : Toulouse : 1971 : n° 70.

56 - LEVASSEUR (M.C.) ; THIBAULT (C.) - Bases physiologiques de l'utilisation des progestagènes chez les Mammifères domestiques - Econ. Méd. anim., 1970, 11, n° 6.

57 - Mc DONALD (L.E.) - Veterinary endocrinology and reproduction - 1 vol, Lea Febiger, 2° edit. 1975 - 493 p.

58 - Mc DOUGAL (B.J.) - Use of megestrol acetate for treatment of feline endocrine alopecia - Tex. vet. Med. J., 1975, 37, n° 6, 12-13.

59 - Mc DOUGAL (B.J.) - Eosinophilic granuloma complex in the cat - Fel. Pract., 1977, 7, n° 3, 27-30.

60 - Mc DONALD (M.) - Population control of feral cats using megestrol acetate - Vet. Rec., 1980, 106, n° 6.

61 - MAIN (J.) - Prophylaxie du tartre dentaire chez les carnivores domestiques - Toulouse : impr. Association des élèves E.N.V.T., 1979 - 30 p (Thèse : Méd. vét. : Toulouse : 1979 : n° 96).

62 - MARCHAND (A.) - Eléments de dermatologie féline - Le point vérérinaire, 1977, VI, n° 22, 65-73.

63 - MATHIEU (L.) ; RAMBAUD (M.) ; MARGUIN (M.) - L'acétate de médroxyprogestérone dans le contrôle des chaleurs chez la chienne. Etude clinique - Animal de Compagnie, 1978, 13, n° 2, 185-197.

64 - MIALOT (J.P.) - Examen de l'appareil génital de la chienne - Point vétérinaire, 1980, 10, nº 46, 49-58.

65 - MILLS (J.N.) ; VALLI (V.E.) ; LUMSDEN (J.H.) - Cyclical changes of vaginal cytology in the cat - Rev. Vet. Can., 1979, 20, nº 4, 95-101.

66 - MULLER (G.H.) ; KIRK (R.W.) - Dermatologie des petits animaux - Paris : Vigot Frères, 1975 - 552 p.

67 - NALBANDOV - Reproduction in female mamals " Reproductive Physiology" London : Freeman, 1964.

68 - NALBANDOV - Le mécanisme hormonal de l'ovulation... problèmes actuels - "L'ovulation" - Paris : Masson edit., 1969.

69 - NELSON (L.W.) ; CARLTON (W.W.) ; WEIKEL (J.H.) - Canine mammary neoplasm and progesterone - J.A.V.M.A., 1972, 219, 1601-1606.

70 - PALACIOS (F.J.S.) - Modification à volonté du cycle sexuel et de la gestation chez la chienne et la chatte - Noticias Neosan Barcelona, 1973, 31, 189-218.

71 - PANEL REPORT - Chronic gingivitis in cats - Mod. Vet. Pract., 1979, 60, nº 10, 859.

72 - PEMBERTON (P.L.) - Feline and canine behavior : progestin therapy - in KIRK (R.W.) "Current veterinary therapy" Small Anim. Pract., 1980, VII, section 9, 845-853 - Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders company, 1980.

73 - Ø EN (E.O.) - The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats - Nordisk Veterinaer Medicin, 1977, 29, nº 6, 287-291.

74 - PROLE (J.H.B.) - The control of oestrus in racing Greyhound bitches using norethisterone acetate - J. Small Anim. Pract., 1974, 15, 213-219.

75 - PUKAY (B.P.) - A hyperglycemia-glucosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy - Can. Vet. J., 1979, 20, 4-117.

76 - RICHKIND (M.) - The reproductive endocrinology of the domestic cat - Fel. Pract., 1978, 8, nº 5, 28.

77 - ROYAL (L.) - Le courrier du praticien - Rev. Med. Vét., 1972, 123, nº 4, 581.

78 - ROYAL (L.) ; TAINTURIER (D.) - L'utilisation rationnelle des stéroïdes anovulatoires dans l'espèce canine - Rev. Méd. Vét., 1973, 124, n° 7, 909-928.

79 - SCHECK (G.) - Eosinophilic granuloma in association with bone lesions in the cat - V.M.S.A.C., 1974, 69, n° 3, 282-285.

80 - SCOTT (D.W.) - Observations on the eosinophilic granuloma complex in cats - J.A.A.H.A., 1975, 11, n° 3, 261-270.

81 - SCOTT (D.W.) - Immunologic skin disorders in the dog and cat - Vet. Clin. North Am., 1978, 8, n° 4.

82 - SCOTT (D.W.) - Feline dermatology 1900-1978 : a monograph - J.A.A.H.A., 1980, 16, n° 3.

83 - SEKELES (E.) - An unusual case of closed pyometra in a Siamese cat following hormonal treatment for suppression of estrus - Refu. Vet., 1975, 32, n° 3, 105-107.

84 - SOKOLOWSKI (J.H.) ; ZIMBELMAN (R.G.) - Canine reproduction : effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate on the reproductive organs of the bitch - Am. J. Vet. Res., 1973 a, 34, 1493.

85 - SOKOLOWSKI (J.H.) ; ZIMBELMAN (R.G.) - Canine reproduction : effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate of the reproductive organs of intact and ovariectomized bitches - Am. J. Vet. Res., 1973 b, 34, 1501.

86 - SOKOLOWSKI (J.H.) ; ZIMBELMAN (R.G.) - Canine reproduction : effects of multiple treatments of medroxyprogesterone acetate on reproductive organs of the bitch - Am. J. Vet. Res., 1974, 35, n° 10, 1285-1287.

87 - SOKOLOWSKI (J.H.) ; VAN RAVENSWAAY (F.) - Effects of melengestrol acetate on reproduction in the Beagle bitch - Am. J. Vet. Res., 1976, 37, n° 6, 943-945.

88 - SOKOLOWSKI (J.H.) ; VAN RAVENSWAAY (F.) - Summary of studies evaluating the efficacy of mibolerone in the mature female Beagle - Canine Pract., 1978, 5, n° 1, 53-55.

89 - STOLIAROFF (M.) - Les tests d'orientation expérimentaux des progestatifs de synthèse en pratique endocrinologique - Econ. Méd. Anim., 1970, 11, n° 6.

90 - SUNDELL (J.) - Eosinophilic granuloma treatments - Fel. Pract., 1976, 6, 1, 25.

91 - THIBAULT (C.) ; LEVASSEUR (M.C.) - Bases et limites physiologiques du contrôle des naissances - Paris : Doin, 1968.

92 - THORNTON (D.A.K.) ; KEAR (M.) - Uterine cystic hyperplasia in a Siamese cat following treatment with medroxyprogesterone - Vet. Rec., 1967, 80, 380.

93 - TSAKALOF (P.) ; VLACHOS (N.) - The suppression of oestrus in the dog by means of the progestagen megestrol acetate (Niagestin) - Med. Vet. Hell., 1975, 18, 18-29.

94 - TSAKALOF (P.) ; VLACHOS (N.) - The suppression of oestrus in the cat by means of the progestagen megestrol acetate - Med. Vet. Hell., 1976, 19, n° 1, 15-22.

95 - TURNER (W.T.) - Use of megestrol acetate in the treatment of miliary eczema in the cat - Vet. Rec., 1971, 88, 315.

96 - VAISSAIRE (J.P.) - Sexualité et reproduction des Mammifères domestiques et de laboratoire - Paris : Maloine, 1977 - 457 p.

97 - VALLON (D.) - Contribution à l'étude de la physiologie sexuelle du chien - Lyon : impr. Etudinil, 1971 - 226 p - (Thèse : Méd. vét. : Lyon : 1971 : n° 49).

98 - VALLON (D.) - Quelques indications d'un nouvel antiandrogène contraceptif : l'acétate de delmadinone - Animal de Compagnie, 1976, 5, 469-483.

99 - VANDAELE (W.) - Progrès récents dans la connaissance du cycle sexuel des chiennes. Précautions à prendre lors de l'emploi de progestagènes - Ann. Méd. Vét., 1977, 121, 369-381.

100 - VAN OS (J.L.) ; OLDENKAMP (E.P.) - Oestrus control in bitches with proligestone, a new progestational steroid - J. Small Anim. Pract., 1978, 19, 521-529.

101 - WALKER (C.E.) - Oral progestagens in cats - Vet. Rec., 1975, 96, 458.

102 - WEIKEL (J.H.) ; NELSON (L.W.) ; RENO (F.E.) - A four year evaluation of the chronic toxicity of megestrol acetate in dogs - Toxicol. Appl. Pharmacol., 1975, 33, 414-426.

103 - WILDGOOSE (W.H.) - Treatment of gingivitis in cat - Vet. Rec., 1979, 104, nº 4, 86.

104 - WILDT (D.E.) ; CHAKRABORTY (P.K.) ; PANKO (W.B.) ; SEAGER (S.W.) - Relationship of reproductive behaviour, serum luteinizing hormone and time of ovulation in the bitch - Biol. Reprod., 1978, 18, 561-570.

105 - WILDT (D.E.) ; KINNEY (G.M.) ; SEAGER (S.W.) - Reproduction control in the dog and cat : an examination of current and proposed methods - J.A.A.H.A., 1977, 13, 223-231.

106 - WILLEMSE (T.A.) - Crusting dermatoses in cats - in KIRK (R.W.) "Current veterinary therapy" - Small Anim. Pract., 1980, VII, section 6, 469-472 ; Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders company, 1980.

*

* *